Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: **Hans Spatz und Walter Trummert**, München 38, Eddastraße 1 / Verlag: **J. F. Lehmann**, München 15, Paul-Heyse-Straße 26

MÜNCHEN, 24. JANUAR 1958 **100. JAHRGANG · HEFT 4**

FÜR PRAXIS UND FORTBILDUNG

Aus dem Beobachtungskrankenhaus Hainerberg Königstein, Taunus und dem Sanatorium Kurheim Hassia Bad Nauheim
(Chefarzt: Dozent Dr. med. *H. Trautwein*)

Die Aktivitätsdiagnose der Tuberkulose

von H. TRAUTWEIN

Zusammenfassung: Die Klärung der Frage der Aktivität einer Tuberkulose ist ein ebenso bedeutungsvolles wie schwieriges Problem. Es wird versucht, die Möglichkeiten zur Beantwortung dieser Frage herauszustellen. Herangezogen wurden die spezifischen Tuberkulosereaktionen, aber auch weitgehend unspezifische Allgemeinreaktionen, die in der Tuberkulosediagnostik Bedeutung haben. Vor allem auch auf Grund eigener Untersuchungen wird der Wert und die Fehlerbreite der Tuberkulinprobe, der Antigenreaktion an Leukozyten, der serologischen Reaktionen, wie *Meinicke*-Tuberkulose-Reaktion, Komplementbindungsreaktion mit Antigen „Essen" und Hämagglutinationsreaktion nach *Middlebrook und Dubos*, der Blutsenkungsreaktion und Eiweißlabilitätsreaktionen, des Bluteiweißbildes mit Hilfe der Elektrophorese, des Blutbildes und Knochenmarksbildes zu klären versucht. Diesen Methoden wird die allgemeine klinische Untersuchung und die Röntgenuntersuchung gegenübergestellt. Eindeutig wird die Aktivität einer Tuberkulose durch die Feststellung einer Tuberkelbazillenausscheidung entschieden. Sonst ist meist nur aus der Gesamtheit aller Befunde bei möglichst gleichzeitiger Verlaufsbeobachtung die Aktivität oder Inaktivität einer Tuberkulose sicherzustellen.

Summary: Clarification of the question of the activity of tuberculosis is a problem which is as important as it is difficult. The author outlines the possibilities of answering this question. Specific tuberculosis-tests as well as chiefly inspecific constitutional reactions, which are of importance in the diagnosis of tuberculosis are referred too. On the basis of own investigations the value and the correctness of the following tests are evaluated: tuberculin-test, antigen test in leucocytes, serological test, such as *Meinicke* tuberculosis-test, complement-fixation test with antigen "Essen" and haemagglutination reaction according to *Middlebrook* and *Dubos*, blood-sedimentation rate, protein lability test, electrophoretic examination of the blood proteins, blood-count, and examination of the bone-marrow. These methods are compared with general clinical examination methods and radiography. The activity of tuberculosis is clearly defined by examining the excretion of bacilli. In general the activity or inactivity of tuberculosis can be determined by evaluation of the entire clinical findings and by observation of the course of the disease.

Bei der Tuberkulose, gleichgültig ob pulmonal oder extrapulmonal, ist die Frage der Aktivität der Erkrankung von außerordentlicher Bedeutung. Die Tuberkulose zeigt als ausgesprochen chronische Erkrankung einen jahre- und jahrzehntelangen Verlauf, die Ausheilung ist auch meist eine relative, keine biologische, d. h. tuberkulöse Herdbildung bleibt bestehen. Der Übergang zu diesem Zustand ist allmählich und schleichend. Daraus ergibt sich, daß erhebliche Schwierigkeiten bestehen werden, den soliden Zustand der Ruhe wie auch jede beginnende Unruhe im Krankheitsverlauf zu erfassen. Diese Chronizität der Krankheit weist darauf hin, daß es besonders schwer sein wird, aus einem augenblicklichen Zustandsbild die Frage der Aktivität zu entscheiden. Die Situation wird günstiger, sobald man den Verlauf über längere Zeiträume verfolgen kann.

Die Frage der Aktivität ist sofort zu entscheiden, wenn Tuberkelbazillen z. B. im Sputum oder Harn ausgeschieden und gefunden werden. Der **Bazillennachweis** muß dabei mit allen Methoden, d. h. unter Heranziehung der Kultur und des Tierversuches, geklärt werden. Bazillenausscheidung ist entscheidend selbst dann, wenn sonstige Aktivitätszeichen fehlen. Es kann bestenfalls ein im wesentlichen stationärer Zustand vorliegen, der aber nicht als inaktiv zu betrachten ist. Der Befund einer Bazillenausscheidung ist aber gerade bei der Entscheidung ob aktiv oder inaktiv häufig nicht zu erheben. So ist aus der nebenstehenden Tab. 1 zu erkennen, daß bei

Tabelle 1

Tbk.	Gesamtzahl	BSG		Albumin		α_2-Globulin		γ-Globulin		Tuberkelbazillen	
		normal	erhöht	normal	vermindert	normal	erhöht	normal	erhöht	∅	+
sicher aktiv	62	34 = 54,8%	28 = 45,2%	24 = 41,4%	34 = 58,6%	18 = 31,8%	40 = 68,2%	20 = 34,4%	38 = 65,6%	38 = 61,2%	24 = 38,8%
wahrscheinlich aktiv	54	30 = 55,5%	24 = 44,5%	14 = 26,0%	40 = 74,0%	20 = 37,0%	34 = 63,0%	14 = 26,0%	40 = 74,0%	54 = 100%	0
inaktiv	98	86 = 87,8%	12 = 12,2%	80 = 85,2%	14 = 14,8%	82 = 87,3%	12 = 12,7%	74 = 78,8%	20 = 21,2%	98 = 100%	0

Das Verhalten der Blutsenkungsreaktion, des Bluteiweißbildes und der Tuberkelbazillen-Ausscheidung bei aktiven und inaktiven Tuberkulosen

116 sicher oder wahrscheinlich aktiven Lungentuberkulosen nur in 24 Fällen = 20,6% trotz intensiver Suche im Sputum und Magensaft unter Einschluß des Kultur- und Tierversuches Tuberkelbazillen gefunden werden konnten.

Haben wir nun noch andere **spezifische nur der Tuberkulose zukommende Reaktionen** zur Klarstellung der Frage der Aktivität? Als solche sind die Tuberkulinreaktion und auch die spezifischen serologischen Reaktionen, wie z. B. die *Meinicke*-Tuberkulose-Reaktion, die Reaktion nach *Witebski, Kuhn* und *Klingenstein,* der Hämagglutinationstest nach *Middlebrook* und *Dubos* und die Tuberkulosekomplementbindungsreaktion mit Antigen „Essen" anzusehen.

Wenn wir zunächst die **Tuberkulinhautreaktion** betrachten: sie ist bei positivem Ausfall das Zeichen einer Auseinandersetzung des Organismus mit dem Tuberkelbakterium und wird durch bestimmte sich im Erreger befindliche Stoffe ausgelöst, die als Antigen oder richtiger als Hapten wirken, denn das Tuberkulin ist nicht befähigt, den Organismus zu sensibilisieren. Der tuberkulosefreie Organismus reagiert nicht auf das Tuberkulin. Andererseits ist bekannt, daß negative Tuberkulinproben eine auch aktive Tuberkulose nicht mit Sicherheit ausschließen. Wir müssen uns dazu fragen, wann und wie oft finden wir eine positive Tuberkulinreaktion beim Tuberkulosekranken und andererseits beim Nichttuberkulösen. Eine unendliche Zahl von Arbeiten befaßt sich mit der Tuberkulinempfindlichkeit bei tuberkulösen Erkrankungen. Ebenso groß ist die Zahl der Tuberkulinuntersuchungen im Rahmen bestimmter Kollektive, wie Schulkinder, Rekruten, Spitalpersonen u. dgl. Wir sind über den Durchseuchungsgrad zahlreicher Bevölkerungsklassen mit der Tuberkulose orientiert. Die ersten Untersuchungen in dieser Richtung wurden bekanntlich in Wien von *F. Hamburger und R. Monti* 1909 vorgenommen. Sie fanden, daß bereits im 14. Lebensjahr 98% der Menschen positiv reagierten. Inzwischen ist aber in der Durchseuchung der Bevölkerung eine wesentliche Änderung eingetreten. Im Jahre 1950 wurden z. B. in Genua 18 500 Kinder und Jugendliche von *G. Cassiani-Ingoni* tuberkulingeprüft. Es fanden sich im 20. Lebensjahr rund 71% der Untersuchten tuberkulinpositiv. Erst mit dem 30. Lebensjahr ist wenigstens in Europa mit einer 100%igen Durchseuchung zu rechnen.

In eigenen Untersuchungen, die an rund 1000 Tuberkulösen und Nichttuberkulösen der Marburger Med. Klinik und des Beobachtungskrankenhauses Hainerberg, Königstein i. Taunus, mit GT Hoechst durchgeführt wurden, sahen wir nur in 13,7% eine negative Tuberkulinreaktion. Wir fanden bei allen Tuberkulösen eine positive Reaktion und bei dem nichttuberkulösen internistischen Krankengut in 26,6% eine negative Reaktion. Im Alter von 6—10 Jahren waren es 64%, 11—20 Jahren 36%, 21—30 Jahren 14%, 31—50 Jahren 8%, 51—70 Jahren 11% und 71—90 Jahren 20%. *Jaccard* fand in einem internistischen Krankengut im Alter von 16 bis über 75 Jahren nur 5%, wir für diese Altersstufen aber auch im Durchschnitt nur 7% negative Tuberkulinreaktionen. Aus diesen Zahlen ergibt sich schon, daß eine positive Tuberkulinreaktion uns sicher keinen Anhalt über die Aktivität einer Tuberkulose geben kann. Sie ist nur ein Anhalt für die Durchseuchung.

Wesentlich empfindlicher als der Tuberkulinhauttest ist nach *Fourestier und Blaque-Belair* der **BCG-Hauttest.** Diese Autoren stellten noch bei 30% einen positiven BCG-Hauttest fest bei negativer Tuberkulinprobe. Sie glauben damit stets eine schwache latente Allergie feststellen zu können und auch gleichzeitig die Intensität der bazillären Allergie zu messen, die auch ein gewisser Gradmesser der Immunität zu sein scheint. Mit dieser Methode, die sicher gerade zur Festlegung Tuberkulosefreier vor der BCG-Impfung wesentlich ist, ist aber die Frage der Aktivität ebensowenig sicher zu lösen.

Eine zweite Frage wäre, ob evtl. durch die **Tuberkulinreizschwellenbestimmung** nach *Mendel-Mantoux* eine Differenzierung in aktive und inaktive Tuberkulose möglich wäre. Auch diese Frage können wir auf Grund unserer Untersuchungen, wiederum bestätigt in neuerer Zeit durch die Untersuchungen von *Jaccard,* beantworten. Wir erkennen, daß wir sowohl beim Tuberkulösen als auch Nichttuberkulösen Tuberkulinreizschwellenwerte von 10^{-2} bis 10^{-6} finden. Zweifellos besteht, wie die nebenstehende Abbildung zeigt, zwischen Tuberkulösen und Nichttuberkulösen insofern ein Unterschied, als der Gipfel der Kurve bei den Nichttuberkulösen bei den geringeren Verdünnungen von 10^{-3} bis 10^{-4} liegt, bei den Tuberkulösen aber bei 10^{-4} bis 10^{-5}. Trennen wir aber die Tuberkulosen in aktive und inaktive, verwischt sich ein solcher Unterschied weitgehend. *Jaccard* hat in seinen Untersuchungen genau das gleiche gesehen. Wir müssen daraus also schließen, daß uns die Tuberkulinreaktion kein zuverlässiger Maßstab in der Frage der Aktivität einer Tuberkulose sein kann.

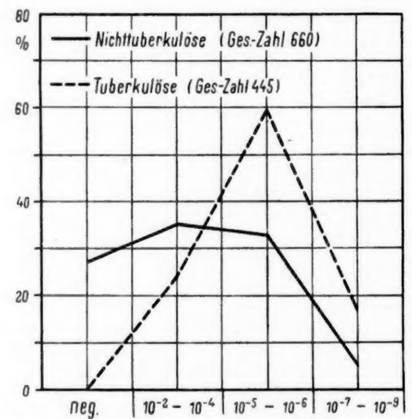


Abb.: Die Verteilung der Tuberkulinreizschwelle bei Tuberkulösen und Nichttuberkulösen

Neben der Prüfung der Tuberkulinempfindlichkeit der Haut ist auch die der Leukozyten als Maßstab in neuerer Zeit verwendet worden. *Holst* bemerkte als erster 1922, daß die **Phagozytose von Leukozyten** tuberkulös infizierter Tiere vermindert war und ihre Kernzytoplasmadifferenzierung verschwamm, wenn man ihnen Tuberkulin zusetzte.

Rich und Lewis fanden, daß in Leukozytenkulturen von tuberkulösen Meerschweinchen die Zellen beim Zusatz von Tuberkulin selektiv geschädigt wurden, gleichgültig ob sie sich in tuberkulösem Serum oder im Serum von Normaltieren befanden. Die Tuberkulinempfindlichkeit mußte danach beim tuberkulös infizierten Tier an die Zellen fixiert sein. *Miller, Favour und Umberger* zeigten aber auch, daß eine Zytolyse der Leukozyten von tuberkulin-negativen Menschen möglich ist, wenn diese Leukozyten in tuberkulösem Plasma suspendiert wurden. Damit war bewiesen, daß bei der Zytolyse auch ein Plasmafaktor eine Rolle spielt. *Langner,* der eine Methode von *Moen und Swift* übernahm, empfahl diese für die Tuberkulosediagnostik. Er beobachtete beim Patienten mit klinischer Tuberkulose in den meisten Fällen eine deutliche Hemmung der Zellauswanderung aus einem Leukozytenhäutchen.

Zusammen mit *Wäntig* haben wir bei Tuberkulösen sowie Nichttuberkulösen diese Methode nachgeprüft. Diese zellgebundene Antigen-Antikörper-Reaktion zeigte sich bei den Gesunden stets negativ, bei den Tuberkulösen reagierten 75,9% positiv. Bei den nichttuberkulösen Erkrankungen wiesen 93,1% ein negatives und nur 6,9% ein positives Resultat auf. In den positiven Fällen handelte es sich um Hepatitis epidemica, Lues, Asthma bronchiale und Endokarditis. Hervorzuheben ist also, daß sicher aktive Tuberkulosen negativ reagierten und andererseits auch andere Krankheitsbilder ein positives Resultat hatten. Auch diese Methode ist also nicht absolut spezifisch. Die Methode ist außerdem für den klinischen Gebrauch kompliziert und weist große Schwankungen auf. *Berdel und Wiedemann* haben dann eine andere Methode zur Prüfung der **Tuberkulinresistenz der Granulozyten** angegeben.

Sie zeigten, daß regelmäßige Beziehungen zwischen dem Grad der spezifischen Zytolyse und der Phase der spezifischen Allergie zu

bestehen scheinen. Sie fanden keine Zytolyse bei tuberkulosefreien Versuchspersonen und bei solchen mit biologisch inaktiver Tuberkulose, weil bei diesen die Granulozyten tuberkulinempfindlich sind. Bei chronisch-aktiver Tuberkulose sahen sie keine Zytolyse, weil dann die Granulozyten tuberkulinresistent sind. Eine Zytolyse fand sich dagegen bei frischer Primärinfektion, bei Reinfektion und Exazerbation und bei klinisch inaktiv gewordener Tuberkulose, weil dann die Granulozyten tuberkulinempfindlich sind. Durch Tuberkulinprovokation trennten sie biologisch inaktive Tuberkulosen von klinisch aktiven, da bei biologisch inaktiven durch einen milden Tuberkulinreiz eine Änderung in der Zytolyse eintrat.

Die Methode gibt allerdings nur zuverlässige Resultate bei absoluter Asepsis und Sauberkeit, vor allem Vermeidung von Tuberkulinspuren in den Kontrollröhrchen. Immerhin ist mit der spezifischen Antigenreaktion an Leukozyten eine Methode gegeben, die zur Erkennung einer aktiven Tuberkulose wesentlich beitragen kann.

Mit dem Problem eines sicheren serologischen Nachweises der klinisch-aktiven Tuberkulose haben sich seit der Jahrhundertwende zahlreiche Autoren beschäftigt. Präzipitations- und Agglutinationsreaktionen haben sich vielfach nicht bewährt. Einen größeren Wert erlangten die **Komplementbindungsreaktionen.** Am wertvollsten sind die Meinicke-Reaktion und die Komplementbindungsreaktion mit dem Antigen „Essen". Mit der Meinicke-Reaktion konnten wir in 74,2% bei 848 Tuberkulösen einen positiven Ausfall finden. Dabei zeigten aber 32 sicher klinisch inaktive Tuberkulosen eine positive Reaktion. Andererseits war bei 20,1% frischen exsudativen Tuberkulosen die Reaktion negativ. Diese Zahlen stimmen im wesentlichen überein mit denen anderer Untersucher, wie *Böhm und Grüner, Zech, Viegener, Lämmli* und auch *Böhne*, der 20 000 Fälle untersuchte. Die Zahl der positiven Reaktionen bei Tuberkulose schwankten um 75—80%. Unterschiede in der Titerhöhe sind zu erkennen, insofern, als zur Inaktivität neigende fibröse Prozesse häufiger einen negativen oder schwach positiven Ausfall zeigen. Diese Unterschiede sind aber keineswegs ausgeprägt.

Bemerkenswert ist, daß bei luespositiven Patienten die Reaktion bis zu 100% positiv sein soll *(Pothmann und Wilms, Koss)*. Unspezifische positive Reaktionen wurden von *Kalk und Burgmann* bei Diabetikern, *Böhm und Grüner* bei Typhus und *Brackmann* bei Diphtherie gesehen. Bei Gesunden und auch Tuberkuloseexponierten fanden wir keine positiven Reaktionen, andere, wie *Zech* und *Kalk und Burgmann* dagegen 10—15%. In letzter Zeit wurden besonders die Komplementbindungsreaktion nach *Herrmann* mit Antigen „Essen" und die Hämagglutinationsreaktion von *Middlebrook-Dubos* angewendet.

Enhuber verglich beide Reaktionen. Er sah bei Lungentuberkulose mit der Komplementbindungsreaktion nach *Herrmann* 95,4% positive Reaktionen, mit der Hämagglutinationsreaktion 90,8%. In Normalseren waren die entsprechenden Zahlen 11,1% und 1,9%. Danach sind mit der Komplementbindungsreaktion zwar mehr Tuberkulosefälle serologisch zu erfassen, die Hämagglutinationsreaktion ist aber spezifischer. Dies zeigten auch *Middlebrook und Dubos, Brodhage, Wiedemann, Smith und Scott, Rothband* u. a. Autoren, wie *Pondmann, Cohen und Santema, Smith und Scott* hatten sowohl mit der Hämagglutinationsreaktion als besonders auch mit der Komplementbindungsreaktion einen nicht so hohen Prozentsatz positiver Reaktionen bei Tuberkulose, im Durchschnitt 74—80%. *Enhuber* wie auch *Smith und Scott* halten die Hämagglutinationsreaktion zur Beurteilung der Aktivität des Prozesses nicht für brauchbar. *Arold*, der erst eine Verdünnung von 1 : 32 bei der Hämagglutinationsreaktion als positiv ansieht, um damit die Spezifität zu steigern, hatte bei Lungentuberkulose nur 38,4% positive Reaktionen. Durch gleichzeitige Ausführung von mehreren Reaktionen, der Hämagglutinationsreaktion nach *Middlebrook und Dubos*, der Komplementbindungsreaktion mit Antigen „Essen" und Antigen „Beller" sowie der Meinicke-Reaktion, kam er auf 72% positive Befunde bei der Tuberkulose, wobei z. B. bei Schleimhauttuberkulosen der Prozentsatz der positiven Reaktion nur 33,5% betrug. Damit sind aber Schlüsse auf die Aktivität der Tuberkulose nur beschränkt möglich. *Brodhage* dagegen, der in 93,7% einen positiven Titer hatte, mißt der Reaktion einige Bedeutung für die Feststellung einer aktiven Tuberkulose insofern bei, als bei aktiver Tuberkulose die Titerhöhe durchschnittlich höher lag (1 : 163) als bei inaktiver (1 : 87). Solche Unterschiede in der Titerhöhe fand auch *Arold*.

Gegenüber der Tuberkulinreaktion sind die serologischen Reaktionen, vor allem die Hämagglutinationsreaktion, für die Beurteilung der Aktivität sicher bedeutungsvoller, da wir doch in erster Linie die tuberkulöse Erkrankung erfassen und nicht etwa die allgemeine Durchseuchung. Eine sichere Trennung in aktive und inaktive Tuberkulose ist aber auch mit den serologischen Reaktionen nicht möglich.

Wir müssen uns damit den **unspezifischen allgemeinen Reaktionen des Organismus** zuwenden, die zur Beurteilung des Verlaufes entzündlicher und infektiöser Erkrankungen herangezogen werden. Das sind die Blutkörperchensenkungsreaktion, die Eiweißlabilitätsreaktionen und schließlich das humorale und morphologische Blutbild sowie evtl. das Knochenmarksbild. Es ist von vornherein klar, daß die Brauchbarkeit dieser Veränderungen des Blutes für die Beurteilung der Aktivität ebenfalls beschränkt sein muß, da sich hier ein ganz allgemeiner Reaktionsablauf widerspiegelt, der keineswegs für entzündliche Vorgänge im Körper pathognomonisch ist. Die geläufigste Reaktion, die herangezogen wird, ist die **Blutsenkungsreaktion.** Sie ist vor allem ein Ausdruck von Veränderungen des Fibrinogengehaltes und teilweise auch der γ-Globuline, aber auch die Erythrozyten selbst spielen eine Rolle. Die Entzündung geht bekanntlich mit einem mehr oder weniger starken Anstieg des Fibrinogens und auch der γ-Globuline einher. Bei chronisch-entzündlichen Prozessen ist vor allem die Zunahme des Fibrinogens häufiger äußerst gering oder bewegt sich noch im Bereich der normalen Schwankungsbreite. Die Folge ist, daß gerade an der Grenze der Aktivität stehende Tuberkulosen auch geringe Verschiebungen im Fibrinogengehalt erkennen lassen. Wir konnten das mit einer kjeldahlometrischen Bestimmungsmethode zeigen in Übereinstimmung mit *Starlinger und Winands, Schindera, Durand u. a.* So war auch die Blutsenkungsgeschwindigkeit bei 116 aktiven oder wahrscheinlich aktiven Tuberkulosen nur in 52 = 44,8% meist geringgradig erhöht. Da die Blutsenkungsgeschwindigkeit uns also nur in einem Teil der Fälle einen einigermaßen sicheren Hinweis gibt, ist immer versucht worden, die verschiedenen **Eiweißlabilitätsreaktionen** heranzuziehen. Im Vordergrund standen die *Takata*-Reaktion, die *Groß*sche Probe, das *Weltmann*-Band, die Cadmiumsulfat-Reaktion und die *Costa*-Reaktion. *Wunderly und Wuhrmann* haben gezeigt, daß vor allem die *Takata*-Reaktion erst bei einem deutlich verminderten Albumingehalt eine γ-Globulinvermehrung anzeigt, wesentlich geringer ausgeprägt ist dies bei der Cadmiumsulfatreaktion und der *Groß*schen Probe. Dementsprechend haben wir in *eigenen* Untersuchungen an 575 Tuberkulosen nur in 6,7% überhaupt einen positiven Ausfall der *Takata*-Reaktion gesehen, bei der Cadmiumsulfatreaktion erhöhte sich diese Zahl auf 18,3%. *Mancke* fand mit der *Takata*-Reaktion 8% positive Reaktionen bei Tuberkulosen, *Schneiderbauer* und *Pongor* fanden dagegen 52% und sogar 86,5%, Zahlen, die wir selbst bei schwerstem Krankengut der Klinik nie gesehen haben. Wir kamen bei solchen Schwerkranken auf 36%. Daraus ergibt sich klar der geringe Wert dieser Reaktionen. Das *Weltmann*-Band nimmt eine Sonderstellung ein, insofern es Ausschläge in zwei verschiedenen Richtungen aufweist, je nachdem die α- und β-Globuline oder mehr die γ-Globuline vermehrt sind. Aber auch hier geben sich nur stärkere Verschiebungen im Eiweißbild eindeutig zu erkennen. Vielfach ist die *Costa*-Reaktion auf ihren Wert als Aktivitätsreaktion geprüft worden. Die *Costa*-Reaktion wurde besonders in Beziehung gesetzt zur Blutsenkungsreaktion. Gegenüber dieser hat sie nach *Heite und Rausch* den Vorteil, daß sie, wie die anderen Labilitätsreaktionen, nur von den Plasmaeiweißkörpern abhängt, nicht aber von Veränderungen der Erythrozyten. *Stopp* fand bei aktiven Lungentuberkulosen in 81,7% eine positive *Costa*-Reaktion, die Blutsenkungsreaktion war dagegen nur in 69,0% erhöht. Die hohe Zahl positiver *Costa*-Reaktionen läßt annehmen, daß damit schon geringere Verschiebungen der γ-Globuline im Verhältnis zum Albumin angezeigt werden, damit steigt der Wert für unsere Fragestellung.

Tabelle 2

	Tbk-Form								
	schwere hochaktive			leichtere, weniger aktive		abheilend fibrös.	Knochen-Tbk. schwere hochaktive	Knochen-Tbk. weniger aktive	Normalwerte
	exsud.	produkt.	zirrh.	exsud.	produkt.				
Gesamt-Eiweiß g-%	7,6	7,6	7,4	8,3	8,1	7,18	8,0	7,7	5,5-7,5
Albumin %	45,7	47,3	48,7	52,7	60,6	63,3	42,0	56,3	58-65
α_2-Globulin %	13,0	11,0	9,7	10,9	6,4	5,7	11,2	7,2	5,5-8,5
β-Globulin %	13,5	15,9	13,1	13,9	12,4	13,0	16,0	14,0	8,0-12,0
γ-Globulin %	27,8	26,7	28,9	22,2	20,6	17,9	27,1	22,4	12,0-18,0
Zahl der Fälle	56	5	42	54	66	30	22	24	

Das Bluteiweißbild bei verschiedener Form und Aktivität der Tuberkulose

Die eben angeführten Eiweißlabilitätsreaktionen haben ihren Wert als relativ einfach ausführbare Methoden. Mit der Einführung der Mikroelektrophorese nach *Antweiler* und vor allem der Papierelektrophorese nach *Grassmann und Hannig* in der Untersuchung der Eiweißkörper sind sie aber doch stärker verdrängt worden. Mit der **direkten Bestimmung der Bluteiweißkörper** steht uns eine wesentlich exaktere und feinere Methode zur Verfügung, die es auch erlaubt, geringe Verschiebungen im Eiweißgefüge zu erfassen, und darauf kommt es gerade in der Frage der Aktivität der Tuberkulose an. Auf Grund der elektrophoretischen Untersuchungen ist es heute allgemein anerkannt, daß bei der Tuberkulose vor allem die Albumine abnehmen, von den Globulinen aber die α_1-, besonders α_2- und γ-Fraktionen zunehmen. Setzt man das Bluteiweißbild zur Form und Schwere, damit auch Aktivität der Tuberkulose in Beziehung, zeigt sich, wie die obenstehende Tabelle 2 wiedergibt, daß die vorwiegend exsudativen Formen eine starke Albuminverminderung, eine deutliche Vermehrung der α_2-Globuline sowie auch der γ-Globuline erkennen lassen. Aber auch die β-Globuline sind deutlich vermehrt. Im Gegensatz dazu finden wir bei den vorwiegend produktiven Formen schon eine geringere Albuminverminderung, das α_2-Globulin ist weniger erhöht, ebenso das γ-Globulin. Bei den leichteren, wenig aktiven produktiven Formen prägt sich eine weitere Verminderung der α_2-Globuline und auch der γ-Globuline aus. Die β-Globuline liegen an der oberen Grenze der Norm. Es ist ein laufender Übergang zu den mehr fibrösen abheilenden Formen festzustellen. Hier ist das Bluteiweißbild schon wieder im Bereich der Norm. Neben den Rückgang des α_2-Globulins und auch der γ-Globuline ist das Albumin wieder erhöht und auch manchmal auf normale Werte zurückgegangen. Vorwiegend zirrhotische Tuberkulosen, auch vielfach mit alten Kavernen, zeigen eine deutliche Albuminverminderung und eine starke γ-Globulinvermehrung, während das α_2-Globulin wenig erhöht ist. Ganz ähnliche Verhältnisse sind bei Knochen- und Gelenktuberkulosen zu sehen. Auch hier wird deutlich, daß die schweren Formen eine ausgeprägte Albuminverminderung mit starker α_2- und γ-Globulinvermehrung aber auch β-Globulinvermehrung zeigen. Dahingegen ist bei den weniger aktiven sich konsolidierenden Formen die Albuminverminderung und α_2- und γ-Globulinvermehrung zurückgegangen. Diese Befunde haben wir an etwa 600 Tuberkulösen bei stets mehrfach wiederholten Untersuchungen festgestellt. Sie decken sich im wesentlichen mit den Ergebnissen anderer Autoren, wie *Luetscher, Jahnke und Scholtan, Brodhage, Tepe und Firzlaff, Klee* und *Hörlein* und *anderen*. Aus den Untersuchungen im Ablauf der Tuberkulose ist bezüglich der Aktivität festzuhalten, daß der verschiedene Grad der Aktivität in einer mehr oder weniger starken Albuminverminderung, α_2- und γ-, weniger auch β-Globulinvermehrung zutage tritt. Mit Abnahme der Aktivität gehen vor allem die α-Globuline zurück, aber auch die β- und γ-Globuline, das Albumin steigt an. Das Eiweißbild nähert sich allmählich den normalen Werten. Nur geringe α_2- und γ-Globulinvermehrungen bei gering gesenktem Albumin weisen noch auf eine Aktivität der Tuberkulose hin. Dabei kann die Blutsenkungsreaktion völlig normal sein. Uns scheint das α_2-Globulin ein guter Gradmesser für eine erneute Aktivierung einer Tuberkulose, die γ-Globuline kommen in diesem Fall häufig erst mit ihrer Vermehrung nach. Umgekehrt finden wir bei einer Tuberkulose, die in ihrer Aktivität immer mehr abnimmt, meist als letzten Rückstand und Zeichen für eine noch nicht völlige Inaktivität eine geringe γ-Globulinvermehrung. Das Albumin bewegt sich dabei meist an der unteren Grenze der Norm. Die Blutsenkungsreaktion ist bei diesen Fällen sehr häufig nicht erhöht, die Eiweißlabilitätsproben sind immer negativ. Uns scheint deshalb vom humoralen Blutbild die Elektrophorese die wertvollsten Resultate bezüglich der Aktivitätsbeurteilung zu geben. Es ist allerdings darauf hinzuweisen, daß gerade bei diesen feinen Verschiebungen im Eiweißbild darauf zu achten ist, daß das Alter der Kranken zu berücksichtigen ist. Wir wissen durch die Untersuchungen *Nöckers*, daß die Normalwerte auch für die Bluteiweißkörper mit dem Lebensalter schwanken. Etwa mit dem 40. Lebensjahr kommt es vor allem zu einem Ansteigen der α_2-Globuline und der β-Globuline, während die γ-Globuline während des Lebens nur einen geringen, statistisch nicht gesicherten Anstieg zeigen. Der Anstieg der α_2-Globuline ist also gerade bezüglich unserer Fragestellung zu beachten.

Bei der **Beurteilung des Bluteiweißbildes** ist selbstverständlich die Tatsache wesentlich, daß die Verschiebungen ganz allgemeine Reaktionen des Organismus darstellen. Es ist deshalb stets notwendig, andere Ursachen für eine entzündliche Reaktion auszuschließen. So können gerade auch Folgeerscheinungen einer ausgeheilten zirrhotischen Tuberkulose, wie Bronchiektasen, chronische Bronchitis, solche Veränderungen hervorrufen. Andererseits ist das Vorliegen einer Leberschädigung, latenter, chronischer Hepatopathie oder Zirrhose, zu klären, da hieraus vor allem auch eine γ-Globulinvermehrung resultiert. In einem Krankengut von 214 Tuberkulosen (Tab. 1), die auf ihre Aktivität hin zu prüfen waren, hatten wir 98 sicher inaktive Formen. Trotzdem fanden wir in 12 = 12,2% eine gering erhöhte Blutsenkungsreaktion und in 14 = 14,8% eine Albuminverminderung, in 12 = 12,7% eine α_2-Globulinerhöhung stets nur geringen Grades und in 20 = 21,2% eine γ-Globulinerhöhung teilweise ausgeprägten Grades. Die Ursachen waren hier aber klar herauszustellen, sie bestanden entweder in anderen unspezifischen Entzündungen oder vor allem bei den γ-Globulinvermehrungen in einer Leberschädigung. Andererseits zeigt die Zusammenstellung bei 62 Tuberkulosen, die sicher noch eine geringe Aktivität aufwiesen, daß die Verschiebungen im Bluteiweißbild keineswegs regelmäßig zu finden waren. Das Albumin war bei diesen Fällen in 34 = 58,6% vermindert, α_2-Globulin in 40 = 68,2% erhöht, γ-Globulin in 38 = 65,6% erhöht. Die Blutsenkungsreaktion war nur in 28 = 45,2% angestiegen. Hinweisen möchte ich besonders auf 54 fragliche, aber doch noch wahrscheinlich aktive Fälle. Hier war besonders häufig in 40 = 74% eine γ-Globulinvermehrung zu finden. α-Globulin war in 34 = 63% gering vermehrt. Dabei standen Tuberkulosen im Vordergrund, die nach längerer Behandlung in Aus-

heilung begriffen waren. Die γ-Globulinvermehrung ist hier häufig das letzte Zeichen einer noch nicht ganz erreichten Inaktivität. Die Zahlen lassen im ganzen aber erkennen, daß das Bluteiweißbild uns wichtige Hinweise gibt, ohne daß aber eine absolute Zuverlässigkeit besteht.

Von geringer Bedeutung ist das **morphologische Blutbild.** Veränderungen des roten Blutbildes spielen keine Rolle, da dieses nur bei schweren toxischen Zuständen betroffen ist. Aber auch das weiße Blutbild ist gerade bei fraglich aktiven Tuberkulosen wenig verändert. Die Leukozytenzahl ist bei der Tuberkulose meist noch normal, seltene Erhöhungen überschreiten kaum 10 000 bis 12 000. Im Differentialblutbild sehen wir bei schweren exsudativen Tuberkulosen eine stärkere Linksverschiebung, bei Übergang in produktive und fibröse Formen weicht die Linksverschiebung mehr einer Lymphozytose. Diese findet sich häufig noch bei ausheilender Tuberkulose. Ein Hinweis auf eine noch bestehende Aktivität ist es aber nicht. Wir haben noch besonders auf das Knochenmarksbild hingewiesen, das im allgemeinen wertvollere Anhaltspunkte für die Schwere und Aktivität der Tuberkulose gibt. Ein Reifungsverlust der Granulozyten oder auch Linksverschiebung läßt auf die Aktivität der Tuberkulose schließen. Das Verhalten des Retikulumzellsystems gestattet Folgerungen auf die Abwehrlage. Als günstig sind zu betrachten eine wenig linksverschobene Granulopoese und eine ausgesprochene Retikulumzellvermehrung. Bei ausheilenden, an der Grenze der Aktivität stehenden Tuberkulosen sind aber auch diese Veränderungen im Knochenmarksbild wenig ausgeprägt.

Ich bin zunächst auf die spezifischen Tuberkulosereaktionen und unspezifischen Allgemeinreaktionen eingegangen, um zu zeigen, daß wir teilweise wichtige Hinweise für die Aktivitätsdiagnose der Tuberkulose erhalten können, ohne daß uns aber eine Methode oder auch eine Gruppe von Reaktionen Sicherheit gibt. Damit wird aber die grundlegende **Bedeutung der allgemeinen klinischen Untersuchung und der Röntgenuntersuchung** klar. Eine eingehende **Anamnese** läßt Zeichen für die eventuelle Aktivität herausstellen. Vor allem sind es Mattigkeit, Verlust des Appetites und Gewichtsverlust, während z. B. Nachtschweiße schon auf stärkere Toxizität schließen lassen. Die Feststellung der **Körpertemperatur** ist allgemein eine der wichtigsten Methoden zur Erfassung der immun-biologischen Lage. Auch bei beginnender Aktivität kann sie erhöht sein, allerdings ist der Prozentsatz gering. Wesentlich ist eine Messung mehrmals am Tage, und zwar oral oder rektal, wobei die orale 0,2—0,3 Grad Celsius über der rektalen (36,7 bis 37,2 Grad) liegt. Auch die Temperatursteigerung nach körperlicher Belastung ist z. B. von *Penzoldt* zur Frühdiagnose der Tuberkulose herangezogen worden. Die Temperaturerhöhung ist infolge gesteigerter Thermolabilität bei der Tuberkulose teilweise überdurchschnittlich oder es zeigt sich ein langsameres Absinken der physiologischen Temperaturerhöhung, die im allgemeinen bis 0,6 Grad Celsius beträgt. Unter physiologischen Bedingungen kommt es auch prämenstruell zu einer leichten Temperatursteigerung *(Hein)*, was ebenso zu beachten ist wie eine leichte Hyperthermie bei gesteigerter Schilddrüsentätigkeit.

Bei der physikalischen Untersuchung kann die **Auskultation** bei der Lungentuberkulose wichtige Hinweise geben. Neben Veränderungen des Atemgeräusches sind es vor allem feuchte Rasselgeräusche besonders klingender Natur, z. B. über den Oberfeldern, die Ausdruck einer aktiven Tuberkulose sein können. Die größte Bedeutung kommt der **Röntgenuntersuchung** zu. Das gilt für die Lungentuberkulose, aber auch extrapulmonale Tuberkulosen, wie Knochen-, Gelenktuberkulose und Nierentuberkulose. Seit der Arbeit von *Gräff-Küpferle* wird immer wieder versucht, röntgenologisch eine Qualitätsdiagnose der Lungentuberkulose zu stellen. Man unterscheidet die exsudative, die produktive und die fibrös-zirrhotische Herdbildung. Der Unterschied zwischen produktiven und exsudativen käsigen Herdbildungen wird hauptsächlich darin gesucht, daß die produktiven Herde gut gegeneinander abgegrenzt sind, während die exsudativ-käsigen Herde ineinander überfließen. Die Dichte der Herdbildung läßt keine sichere Unterscheidung zu. Es besteht kein Zweifel, daß in vielen Fällen diese Differenzierung zutreffend ist und grobe Unterscheidungen erlaubt. Aber man muß sich im klaren sein, daß kleine Herde bei gemischten Formen, und sie sind vorherrschend, nicht auseinandergehalten werden können. Auch das Bild ineinander übergehender Herdschatten kommt nicht allein exsudativen Prozessen zu, auch Gewebsödeme, Atelektasen, kleine Schwarten und dergleichen können solche Bilder machen. Es ist also nur selten möglich, aus einem Röntgenbild die Aktivität einer Erkrankung zu sichern. Größer ist deshalb der Wert röntgenologischer Verlaufsbeobachtungen über längere Zeit. Es sind in jedem Fall, in dem schon öfter eine Röntgenuntersuchung stattgefunden hat, möglichst sämtliche Röntgenaufnahmen zum Vergleich heranzuziehen. Ergibt sich bei jahrelanger Verlaufsserie bei einer klinisch geschlossenen Lungentuberkulose ohne Kavernennachweis kein röntgenologisches Fortschreiten, so wird dieser objektive Befund auch dann den Ausschlag im Sinn einer Inaktivität geben können, wenn die eine oder andere Methode den Verdacht auf Aktivität erweckt. Trotzdem sind natürlich auch vorübergehende Aktivierungen ohne wesentliche Änderungen im Röntgenbild möglich. Das gleiche gilt selbstverständlich auch für extrapulmonale Formen der Tuberkulose. Zu berücksichtigen ist aber, daß die Tuberkulose eine Allgemeinerkrankung ist und keineswegs auf ein Organ beschränkt ist, auch wenn die eine oder andere Organtuberkulose bisher ganz im Vordergrund gestanden hat. Man muß also daran denken, daß eventuell ein bisher unbekannter Herd in einem anderen Organ aktiv geworden ist.

Wenn wir zusammenfassen, so ergibt sich, daß wir keine Methode haben, die mit Sicherheit die Aktivität einer Tuberkulose allein sichern könnte, außer daß es uns gelingt, Tuberkelbazillen im Auswurf oder sonstigen Ausscheidungen festzustellen. Gerade auch die spezifischen Tuberkulosereaktionen, wie die Tuberkulinprobe und die Antigen-Antikörper-Reaktionen, haben eine mehr oder weniger große Fehlerbreite. Der Hämagglutinationstest nach *Middlebrook und Dubos* ist von diesen Methoden die aussichtsreichste. Von den unspezifischen Entzündungsreaktionen im Blut ist die Bestimmung der Bluteiweißkörper mit Hilfe der Elektrophorese am wertvollsten. Von den klinischen Methoden hat die Röntgenuntersuchung den weitaus größten Wert, und hier vor allem die Verlaufsbeobachtung. Bei einmaliger Untersuchung ist es häufig unmöglich, ein sicheres Urteil zu gewinnen, es sei denn, es stehen umfassende Untersuchungsergebnisse aus der vorangehenden Zeit zur Verfügung. Ist dies nicht der Fall, ist in Zweifelsfällen eine Beobachtung über längere Zeit erforderlich, um ein klares Bild zu erhalten. In jedem Fall sind aber außer einer eingehenden Anamnese, Sputumuntersuchung, eventuell Harnuntersuchung, Temperaturmessung, physikalische und Röntgenuntersuchung sämtliche spezifischen und unspezifischen Reaktionen, wie vor allem die Tuberkulinprobe, der Hämagglutinationstest nach *Middlebrook und Dubos*, die Blutsenkungsreaktion, das Blutbild und das Bluteiweißbild heranzuziehen. Erst aus der Gesamtheit aller Befunde ist meist Klarheit über die Aktivität einer Tuberkulose zu gewinnen. Man muß aber auch dazu den Wert jeder einzelnen Reaktion kennen.

Schrifttum: Arold, C.: Beitr. Klin. Tbk., 112 (1954), S. 402. — Berdel, W. u. Wiedemann, G.: Beitr. Klin. Tbk., 107 (1952), S. 529. — Böhm, H. u. Grüner, O.: Beitr. Klin. Tbk., 86 (1935), S. 37. — Böhne, C.: Beitr. Klin. Tbk., 88 (1936), S. 285; Dtsch. med. Wschr., 79 (1954), S. 43. — Brodhage, H.: Beitr. Klin. Tbk., 107 (1952), S. 494. — Cassiani-Ingoni, G.: zit. n. R. W. Müller, Der Tuberkuloseablauf im Körper, Georg Thieme (1952). — Durand, A.: Rif. med., 38, S. 22. — Enhuber, E.: Tuberkulosearzt, 8 (1954), S. 305. — Fourestier, M. u. Blaque-Belair, A.: Beitr. Klin. Tbk., 115 (1956), S. 98. — Fuhrig, H.: Inaugural-Dissertation, Marburg (1956). — Grassmann, W. u. Hannig, K.: Naturwiss., 37 (1950), S. 496. — Hamburger, F.: Mitt. Ges. inn. Med. u. Kinderhk., Wien (1909), Nr. 3. — Hein, J.: Beitr. Klin. Tbk., 83 (1933), S. 699. — Heite, H. J. u. Rausch, L.: Klin. Wschr., 28 (1950), S. 401. — Herrmann, U. u. Massenberg, A.: Zschr. Kinderhk., 67 (1949), S. 192. — Jaccard, G.: Schweiz. med. Wschr. (1957), S. 842. — Jahnke, K. u. Scholtan, W.: Beitr. Klin. Tbk., 105 (1951), S. 249. — Kalk, H. u. Burgmann, H.: Dtsch. med. Wschr. (1936), S. 920. — Klee, Ph.: In Domagk, Die Chemotherapie der Tuberkulose mit den Thiosemicarbazonen. S. 272. Stuttgart, Georg Thieme (1950). — Koss, F. H.: Beitr. Klin. Tbk., 106 (1952), S. 477. — Lämmli, R.: Beitr. Klin. Tbk.,

87 (1935), S. 291. — Luetscher, J. A.: J. chir. Invest., 19 (1940), S. 313. — Mancke, R.: Boas' Arch. Verdauungskrkh., Berlin, 54, S. 258. — Middlebrook, O. u. Dubos, R.: Amer. Rev. Tbc., 58 (1948), S. 700. — Nöcker, J.: Experientia Suppl. IV. (1956), S. 188. — Pondmann, A., Cohen, H. H. u. Santena, S.: Ned. T. Geneesk., 95 (1951), S. 44. — Pongor, O.: Beitr. Klin. Tbk., 78 (1932), S. 758. — Pothmann, F. J. u. Wilms, D.: Beitr. Klin. Tbk., 103 (1950), S. 271. — Rothband, S., Dooneief, A. S. u. Hite, K. E.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 74 (1950), S. 72. — Schindera, A.: Arch. Klin. Med., 144 (1924), S. 3. — Schneiderbauer, F.: Beitr. Klin. Tbk., 88 (1936), S. 661. — Smith, D. T. u. Scott, N. B.: Amer. Rev. Tbc., 62 (1950), S. 121. — Starlinger, R. u. Winands, F.: Zschr. exper. Med., 60 (1928), S. 138. — Stopp, H.: Dtsch. Gesundh.w., 10 (1955), S. 577. — Tepe, J. u. Firzlaff, H. U.: Tuberkulosearzt (1953). S. 574. — Trautwein, H.: Tuberkulose 12 (1936), S. 246; Zschr. exper. Med., 76 (1931), S. 236; Beitr. Klin. Tbk., 90 (1937), S. 219; Beitr. Klin. Tbk., 114 (1955), S. 441. — Viegener, O.: Beitr. Klin. Tbk., 86 (1935), S. 666. — Wäntig, R.: Inaug.-Diss., Marburg (1952). — Wiedemann, E.: Schweiz. med. Wschr. (1945), S. 229 u. (1946), S. 241. — Wuhrmann, F. u. Wunderly, Ch.: Die Bluteiweißkörper des Menschen. — Zech, G.: Zschr. Tbk., 73 (1934), S. 16.

Anschr. d. Verf.: Priv.-Doz. Dr. med. H. Trautwein, Kurheim Hassia, Bad Nauheim, Bahnhofsallee 10.

DK 616 - 002.5 - 07

Nil nocere! Der Nabeltumor

von E. SEIFERT

Zusammenfassung: Aus der Reihe der möglichen und der großenteils seltenen Nabelgeschwülste wird der metastatische Nabelkrebs (Magen, Gallenblase, weiblicher Unterleib) herausgehoben. Es muß vor einem voreiligen Versuch der Operation allein am krebsigen Nabelknoten gewarnt werden, da der Eingriff, ohnehin zwecklos, dem Kranken schweren Schaden durch die ärztliche Hand bringen kann. In Verbindung mit Magenresektion soll die Nabeloperation immerhin nicht als völlig ausgeschlossen hingestellt werden, wenn die äußeren Betriebsumstände den großen Eingriff rechtfertigen. Doch einen Dauererfolg verspricht auch er nicht.

Summary: Out of a series of possible and mostly rare umbilical tumours, the metastatic umbilical cancer (stomach, gallbladder, female abdomen) is described. The author warns against a precipitate attempt to operate on the carcinomatous umbilical tumour, as the operation is useless anyway and may inflict serious damage on the patient. In conjunction with gastrectomy, however, operation on the navel is not quite out of the question, provided that technical circumstances permit such a serious operative intervention. A lasting success, however, cannot be expected.

Bekanntlich unterscheidet sich — anatomisch gesehen — der **Nabelbruch** der Erwachsenen sehr bestimmt vom Nabelbruch der kleinen Kinder. Weder der eine noch der andere bereitet im allgemeinen nennenswerte diagnostische Schwierigkeiten.

Beim Nabelbruch der Erwachsenen kann freilich die Härte des kleinen Bruchs oder auch die Vielzahl verhärteter Stellen einer ausgedehnten Bruchgeschwulst auffallen und zu Überlegungen: irreponibel? entzündliche Infiltration der Bruchhülle? Koteinklemmung? usw. Anlaß geben. Oder man setzt schließlich, vor allem bei kleiner Bruchgeschwulst, überhaupt Zweifel in die Herniendiagnose, weil man auch eine wirkliche Geschwulstbildung am Nabel meint in Erwägung ziehen zu müssen

Selbstverständlich gibt es **Nabelgeschwülste**, echte und unechte, gut- und bösartige. Die Lehrbücher zählen derlei eine ganze Reihe auf, fast alles ausgesprochene Seltenheiten (bis auf das einfache Lipom): Dermoidzyste, Dottergangzyste, Myxom, Sarkom u. a. m. Auch kann einmal ein Hautkarzinom im Nabelbereich entstehen, von vorneherein mit geschwürig zerfallener Hautdecke.

Es hat lange gedauert, bis man erkannte, daß das sog. Nabeladenom, das **„wahre Nabeladenom"** keine primäre Nabelgeschwulst ist, sondern — bei weiblichen Kranken — eine am Nabel in Erscheinung tretende Endometriose. Auch bei diesem Krankheitsbild wollen wir uns nicht aufhalten, so reizvoll zum Beispiel die Entstehungsweise eines solchen wahren Nabeladenoms sich darstellt.

Gleichfalls sekundär, also vom Ursprungsherd fortgeleitet oder ausgesät, ist das **Nabelkarzinom.** Als Metastase geht es überwiegend vom Magen, von einem Magenkarzinom oder auch Gallenblasenkarzinom aus. Wenn der Beweis auch noch nicht endgültig für sämtliche bisher veröffentlichten Fälle (die Hundertzahl noch nicht erreichend) geliefert ist, so spricht alles dafür, daß der Weg der Krebsaussaat hauptsächlich in den Lymphspalten des Lig. teres der Leber zu suchen ist. *Schmiedens* anatomische Untersuchungen legen auf alle Fälle die gute Leistungsfähigkeit der Lymphströmung in diesem Bandgebilde nahe. Allerdings ist noch nicht erwiesen, in welcher Richtung — unter gesunden Umständen — sich der Lymphstrom im Lig. teres bewegt. *Walther,* der sich mit der Gesamtheit der Krebsmetastasen eingehend befaßt hat, hält allerdings dafür, daß der metastatische Nabelkrebs bei Magenkarzinom als Ausdruck einer peritonealen Karzinose anzusprechen ist.

Tatsache ist jedenfalls, daß in der Mehrzahl (etwa zwei Drittel) der bis jetzt bekannt gewordenen Fälle gerade der Magen Ausgangspunkt der Nabelmetastase war. Rund das letzte Drittel war vom (weiblichen) Unterleib ausgegangen. Auch dort dürfte, wie ebenfalls *Schmieden* annimmt, der Ausbreitungsweg die Lymphbahn gewesen sein; und zwar jene, die in den Lig. umbilicalia lateralia jederseits zum Nabel zieht und dort sogar Anschluß an die Lymphströmung im Lig. teres in Richtung Leber findet.

Die Krebsmetastase im Nabel ist somit auf alle Fälle ein recht ernstes Krankheitszeichen, so harmlos sich das Nabelbild als solches auch ausnehmen kann. Und doch wird seine gewichtige Bedeutung oft, wenn nicht meistens, verkannt. Es war z. B. keiner der 6 Fälle *Witthauers* mit zutreffender Diagnose eingeliefert worden. Auch ich selbst bekam noch kein Nabelkarzinom richtig diagnostiziert zugewiesen.

Um aber das Nocere, von dem gesprochen werden soll, in seiner Gefahr zu überblicken und zu vermeiden, ist beim Nabelkarzinom die richtige Diagnose, schon beim Hausarzt, Voraussetzung, ehe Entschlüsse für ärztliches Handeln gefaßt werden.

Die Kranken, die ich gesehen habe, hatten keine Schmerzen. Einige kamen überhaupt nicht wegen des Nabels zum Arzt. Immer war der Nabel hart, gleichmäßig knorpelhart, anzufühlen und damit scharf abgegrenzt gegen die Bauchwand und das Bauchwandfett. Die Größe der Geschwulst braucht anfänglich den engeren Nabelbezirk nicht zu überragen und muß trotzdem schon Verdacht auf echten Tumor, vor allem auf Nabelmetastase erregen. Später allerdings, wie auch das Bild es zeigt, tritt der Knoten stärker hervor. Dann ist er noch deutlicher als zuvor bedeckt von einer unverschieblich gespannten, bläulich roten Haut. Man muß also mit seinen differentialdiagnostischen Feststellungen schon etwas oberflächlich vorgegangen sein, um fälschlich einen (entzündeten) Nabelbruch anzunehmen. Durchbricht das Karzinom schließlich die Haut, so gibt es ein häßliches, sehr bald schmieriges Geschwür. Wenn bei alledem der Kranke keine ausgesprochenen Magenbeschwerden hat, so braucht das den Verdacht auf Nabelkrebs doch nicht von vorneherein zu entkräften.

Was nun, wenn der Kranke mit oder ohne begründbare Diagnose in das Krankenhaus geschickt wird, was dort dann

als ein Nocere vermieden werden soll, ist folgendes: In Außerachtlassung der wahren Verhältnisse könnte der Chirurg daran gehen, den Nabeltumor auszuschneiden oder sogar als scheinbaren kleinen Nabelbruch zu operieren. Es stellt sich dann u. U. sehr bald, manchmal aber auch so spät heraus, wie ich es als Zuschauer erlebte, daß es

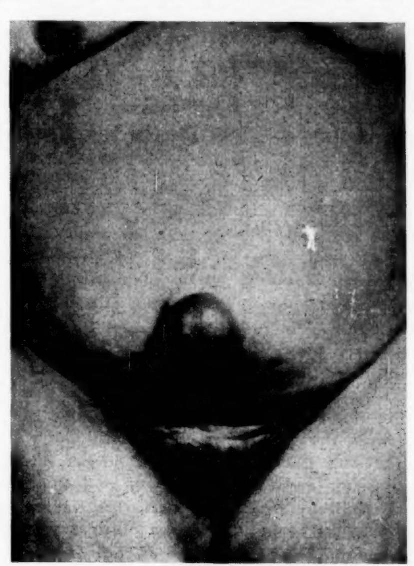


Abb. 1



Abb. 2

wirklich ein recht verdächtiger Tumor ist und daß er in der Tiefe, zum Bauchinnern hin, wesentlich größer ist als vermutet. Um ihn nun richtig herauszubringen, gibt es ein tüchtiges Loch in der Bauchwandmitte, ja es zeigt sich, daß auch vom Lig. teres und falciforme ein Stück weggenommen werden muß. Das mag noch alles leidlich gelingen. Aber wenn nach glücklicher Entfernung des kranken Gewebes dieses Loch verschlossen werden soll, ist guter Rat teuer. Dasselbe würde für den Fall gelten, daß sich bei Einblick in die Bauchfellhöhle eine Karzinose des Peritoneum herausstellt. Gleich, ob der Kranke mager ist oder einen Fettbauch hat, die Bauchwandnähte spannen bedenklich, wenn überhaupt ein anständiger Abschluß gelingt. Der Kundige sieht voraus, das kann nicht gut ausgehen, die Nähte werden nachgeben. Leicht verfällt unter diesen Umständen die Wunde auch der Infektion und, wenn das Unglück groß werden will, gibt es noch einen Nahtwich der Wunde in allen ihren Schichten. Nach Wochenfrist ist man dann nicht weit entfernt vom Prolaps von Netz- und Dünndarmteilen. War es doch bei der Operation nicht bedacht worden, daß der Kranke ein Mensch ist, dessen Grundkrankheit auf jeden Fall mit einer Hypoproteinämie verbunden und deshalb leicht der Anlaß zu einem solchen Nahtwich der Bauchwunde ist.

All das wäre zu umgehen gewesen, wenn man sich vorher auf die zu erwartende wahre Sachlage eingestellt hätte. Man hätte sich der Notwendigkeit bewußt sein sollen, durch vorherige Röntgenuntersuchung des Magens den dortigen Ausgangspunkt der Geschwulstbildung festzustellen oder, falls sich nichts hatte finden lassen, auch die Unterleibsorgane der Frau zu prüfen. In einem wie im anderen Fall würde man sich schwerlich auf die Nabeloperation allein beschränkt und gerade durch sie nicht den Kranken in Gefahr gebracht haben. Man würde z. B. schon bei der Planung des Bauchschnitts den Magen einbezogen haben. Ob freilich eine Resektion des Krebsmagens und des krebsigen Nabels dem Kranken Aussicht auf Heilung geboten hätte, bleibt von Anfang an fraglich. Von den mir zugänglich gewordenen Fällen des Schrifttums wurde keiner gesund. Immerhin, bei kleinen Nabelkrebsknoten, resezierbarem Pyloruskrebs und Freisein der Peritonealflächen von Krebsaussaat wäre auch einmal ein Dauererfolg denkbar. Immerhin wäre für diesen Entschluß zu fordern, daß die Gesamtumstände des Operationsbetriebs den großen Eingriff rechtfertigen und gewährleisten.

Nicht anders zweifelhaft als am Magen- bzw. Gallenblasen- und Nabelkrebs dürfte sich die Prognose jenes Nabelkarzinoms gestalten, das, gleichfalls lymphogene Metastase, bei der Frau seinen Ursprung in einem Unterleibskrebs hat.

In beiden Fällen (Magen, Ovarium) sind die Operationsaussichten allerdings ganz schlecht, wenn der Nabelkrebs das Teilzeichen einer Bauchfellkarzinose bildet. Ist diese letztere vermutbar, so wird der Versuch einer Radikaloperation aussichtslos. Das alleinige Ausschneiden des Nabelknotens ist unter diesen Umständen überhaupt sinnlos und würde eine Heilung der spannenden Bauchdeckennähte erst recht gefährden. Diesem Nocere sollte kein Kranker anheimfallen.

Der Rat: Nil nocere bei Nabeltumor bezieht sich, wie zu zeigen war, also in erster Linie auf den Nabelkrebs, der als Metastase eines vorher nicht bedachten und unerkannten Magen- oder Unterleibskarzinoms sicherlich häufiger ist als angenommen. Die zutreffende Diagnose und damit Klärung des Tatbestandes am Magen bzw. im weiblichen Unterleib, vor allem aber die Meidung eines voreiligen Eingriffs allein am Nabel sollte und kann den Kranken schützen vor Schaden durch die Hand des Arztes.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. E. Seifert, Würzburg, Keesburgstraße 45.

DK 617.555 - 006

Aus dem Knappschaftskrankenhaus Hamm, Westf. (Ärztlicher Direktor und Chefarzt der Inneren Abteilung: Dr. med. W. *Heuner*)

Kritische Betrachtungen zur peroralen Diabetestherapie

von P. CHRISTOFFEL und W. HEUNER

Zusammenfassung: In der untenstehenden Arbeit wird über die Erfolge einer ambulanten Umstellung eines gemischten Krankengutes von Diabetikern berichtet, wobei es in 51% sämtlicher Fälle gelang, eine ausreichende orale Einstellung zu erreichen. 19% weitere Patienten konnten mit diätetischen Maßnahmen genügend beeinflußt werden, während 30% weiterhin als insulinbedürftig angesehen werden müssen. Die Anfangsdosierung wurde bei der Umstellung in einer Reihe von Fällen geringer gewählt, ergab aber im Prinzip die gleichen Erfolge wie die sonst empfohlene höhere Dosierung. Die Dauerdosierung sowie ein Nachlassen der Wirkung oraler Antibiotika bei längerer Verabreichung wird besprochen und in Vergleich gesetzt zu den mit Insulin behandelten Patienten. Abschließend wird darauf eingegangen, welche Behandlungsmöglichkeiten — ausgerichtet auf eine optimale Stoffwechselsituation — sich durch einen Wechsel der zur Verfügung stehenden oralen Präparate ergeben können.
Es erschien uns von Wichtigkeit, obige Beobachtungen mitzuteilen, insbesondere unter der Fragestellung, ob es sich auch an anderenorts gesammeltem großem, oral behandeltem Krankengut von Diabetikern bestätigen läßt, daß tatsächlich unter der Tablettenbehandlung langsam eine schleichende Verschlechterung des Zuckerstoffwechsels eintreten kann, wobei dann die weitere Frage des Mechanismus dieser angenommenen Resistenz zu klären wäre.

Summary: This article reports on the successful results of ambulatory rearrangement of therapy in a mixed group of diabetics. In 51% of all cases a sufficient oral therapy could be established. 19% of the other patients could be sufficiently influenced by diatetic measures, while another 30% of the cases required further administration of insulin. In a group of patients the initial dosage was reduced during the change in therapy. However, the results were the same as with the higher dosage usually suggested. The permanent dosage and decrease in effectiveness of the oral antidiabetics during long-term administration is discussed and is compared with the patients treated with insulin. Finally, therapeutic measures are discussed—adjusted to an optimal metabolic situation—which may become necessary by a change in the available oral preparations.
The authors consider it of great importance to report on the above named observations. They ask the question if in other places where large groups of orally treated diabetics have been treated, it was also noted that under oral therapy a slow deterioration of the carbohydrate metabolism occurred. In that case, the mechanism of this assumed resistance should be clarified.

Die schon seit Beginn der Insulinära einsetzenden intensiven Bestrebungen zur Verwirklichung einer wirksamen oralen Therapie des Diabetes haben durch die Einführung der modernen oralen Antidiabetika in die Klinik durch *Franke* zu einem ersten Erfolg geführt, wobei allerdings das letzte Wort über mögliche nachteilige Folgen dieser Behandlung mit den modernen Medikamenten sowie bezüglich ihrer Dauerwirksamkeit noch nicht gesprochen sein dürfte. Die bisher erschienenen zahlreichen Veröffentlichungen stimmen weitgehend in der Beurteilung der Erfolge dieser Behandlungsweise überein. Unsere eigenen Erfahrungen in der peroralen Behandlung von Diabetikern lassen uns zu in mancher Hinsicht differenten Ergebnissen gelangen, die Anlaß zu dieser Stellungnahme sind.

Wesentliche Voraussetzung bei der Betrachtung des Fragekomplexes erscheint uns die Berücksichtigung der Tatsache, daß der Diabetes mellitus nicht nur eine Funktionsstörung der Inselzellen des Pankreas darstellt, sondern daß es sich bei dieser Krankheit um eine innersekretorische Dysregulation handelt, bei der Störungen im hormonellen Gefüge des Hypophysen-Zwischenhirn-Systems eine bedeutsame und häufig auch primär verursachende Rolle spielen. Die pathophysiologische Wirkung der oral angewandten Antidiabetika ist weitgehend unbekannt, so daß wir uns auf Vermutungen beschränken müssen, deren Zutreffen bis heute nicht bewiesen ist. Ob und inwieweit sich Einzelheiten dieser Stoffwechselvorgänge klären lassen, bleibt abzuwarten. Wir sind deshalb weitgehend auf die klinische Empirie angewiesen. Immerhin erscheint es wesentlich, die großen Zusammenhänge im Hinblick auf die umfangreiche perorale Diabetestherapie nicht aus dem Auge zu verlieren, wenngleich dadurch die Übersichtlichkeit nicht gewinnt.

Schwierigkeiten in der Beurteilung des Erfolges einer oralen Diabetestherapie ergeben sich schon aus der Verschiedenheit des zugrundeliegenden Krankengutes. In der unserem Hause angegliederten Diabetiker-Betreuungsstelle überwachen wir z. Z. regelmäßig 573 Diabetiker, deren Einstellung in kleinerem Maßstabe stationär erfolgte, während ein weitaus größerer Teil ambulant behandelt werden muß. Ausschließlich mit diätetischen Maßnahmen sind von der genannten Zahl 109 Patienten soweit einzustellen, daß ihre Stoffwechsellage ausgeglichen erscheint. Bei weiteren 181 Patienten ist zur Kompensation des bestehenden Diabetes die Verabfolgung verschiedener Insulinarten erforderlich. Nach entsprechender Auswahl konnten im Laufe des letzten Jahres 283 Patienten auf orale Antidiabetika eingestellt werden, während insgesamt in 19 Fällen eine Umstellung im Verlaufe von etwa 4 Wochen auf die orale Therapie, sich als nicht durchführbar erwies. Wir benutzten bei der oralen Einstellung die Präparate Invenol und Nadisan bzw. Rastinon und Artosin. Das Durchschnittsalter der Patienten hinsichtlich der einzelnen Einstellungsformen, die Manifestationszeit der bestehenden Zuckerkrankheit und der Durchschnittsblutzuckerwert der Patienten sind aus der nachstehenden Tabelle zu entnehmen.

Tab. 1: Übersicht über die Durchschnittswerte verschiedener Patientengruppen

	durchschnittl. Lebensalter	durchschnittl. Diabetesdauer	durchschnittl. B.Z.-Wert
diätetisch eingestellt	60,3 Jahre	2,9 Jahre	157,0 mg %
insuliniert	55,94 Jahre	7,02 Jahre	188,7 mg %
oral eingestellt	59,1 Jahre	4,3 Jahre	175,2 mg %

Unter dem zu übersehenden Krankengut sind alle Altersklassen zwischen dem 5. und dem 81. Lebensjahre vertreten, wenngleich natürlich die Anzahl der älteren Diabetiker weitaus überwiegt, wie es auch in den Durchschnittszahlen zum Ausdruck kommt. Ebenso ist die Dauer des Diabetes unter-

schiedlich und beträgt von wenigen Tagen bis —im längsten Falle — 29 Jahre. Das weibliche Geschlecht ist unter den Diabetikern wesentlich stärker vertreten. Am Rande ist die Tatsache interessant, daß auch bei der Durcharbeitung unseres Materials sich wiederum ergab, daß als Folge der in den letzten Jahren erheblich verbesserten Ernährungslage die absolute Zahl der Diabetesfälle zunahm, da der größte Teil der Neuerkrankungen in den Verlauf der letzten 4 Jahre fällt.

Im Rahmen dieser Abhandlung soll zunächst auf die **Frage der ambulanten Umstellung** eingegangen werden. Wir haben, wie viele andere Autoren, zunächst in einer großen Reihe von Umstellungsversuchen unter stationären Bedingungen entsprechende Erfahrungen gesammelt, sind aber im weiteren Verlauf in immer größerem Umfange dazu übergegangen, ambulante Zuckerpatienten auf die orale Therapie umzustellen. Dabei wurde anfangs bewußt von den von *Bertram* herausgestellten Gesichtspunkten ausgegangen, wonach eine Umstellung im wesentlichen dann zu einem Erfolg führen kann, wenn es sich um Patienten handelt, die

1. einen sthenischen Habitus aufweisen, und
2. bei denen die Manifestation der Zuckererkrankung nicht länger als 5 Jahre zurückliegt, und
3. die benötigte Insulinmenge unter 40 Einheiten pro Tag lag, sowie
4. in der Vorgeschichte eine azidotische Stoffwechselneigung nicht beobachtet werden konnte.

178 Patienten aus der Gruppe der jetzt oral behandelten Diabetiker waren vorher nur auf diätetische Maßnahmen eingestellt, wobei der Maßstab für die Notwendigkeit einer Umstellung auf die zusätzliche orale Medikation dann gegeben war, wenn die Blutzuckerwerte ständig über 200 mg% und die Tagesurinausscheidung über 20—25 g lag. Es sollten damit die Fälle ausgeschaltet werden, bei denen eine orale Medikation bei gleichzeitiger Diät nicht erforderlich schien. Weitere 67 Patienten, die bisher insuliniert wurden, stellten wir ebenfalls auf eine orale Medikation um.

Bei der **Beurteilung des Erfolges** dieser Behandlungsweise ist es von ausschlaggebender Bedeutung, ob die gewonnenen Zahlen von einem gemischten Krankengut ausgehen oder ob es sich lediglich um Prozentzahlen, ausgehend von der Gesamtzahl der umgestellten Patienten handelt. Berücksichtigt man, daß es durchaus möglich ist, ausgehend von einem entsprechend ausgesuchten Krankengut, fast 100%ige Erfolgszahlen zu erreichen (90% sind bereits in der Literatur beschrieben), so ändert sich die Sachlage grundlegend, wenn man die Prozentzahlen auf die Anzahl der insgesamt kontrollierten Diabetiker bezieht. Wir erreichten in der oralen Einstellung des von uns zu übersehenden Krankengutes in 51% der Fälle eine ausreichende Einstellung mit oralen Antidiabetika. Bezogen auf die Gruppe der insgesamt ein- und umgestellten Diabetiker würde die Erfolgsquote bei 92,25% liegen; hier ergibt sich jedoch bereits insofern eine unterschiedliche Beurteilung, als — wie im weiteren noch ausgeführt werden soll — diese Zahl der erfolgreichen Umstellungsversuche sich nur auf einen relativ kurzen Zeitraum bezieht. Nicht abgehandelt werden soll in diesem Zusammenhang die Zahl von 38 umgestellten Diabetikern, bei denen sich besondere Gesichtspunkte ergaben, die im nachfolgenden noch behandelt werden sollen.

Mit wachsender Erfahrung auf dem Gebiete der peroralen Diabetestherapie wandten wir uns der Frage der **Dosierung** zu. Abweichend von den in der Literatur dargestellten Methoden konnten wir feststellen, daß es nicht unbedingt erforderlich ist, die orale Medikation des Diabetes mit einer Dosis von 5—6 Tabletten pro die einzuleiten. Selbst in den Fällen, in denen vorher Insulin laufend erforderlich war, gelang es häufig, mit der zu erwartenden Dauerdosierung die Behandlung zu beginnen. Auch in diesen Fällen, bei denen mit geringerer Dosierung begonnen wurde, setzten wir das Insulin abrupt ab und ersetzen es durch 3- bis 2mal 0,5 g eines Sulfanylharnstoffpräparates. Unter laufender Kontrolle von Blut- und Urinzucker ergaben sich bei dieser Handhabung auch ambulant keine wesentlichen Schwierigkeiten und Unterschiede zu den Patienten, die mit anfänglich höherer Dosierung von 5- bis 6mal 0,5 g umgestellt wurden. Es kann also festgestellt werden, daß die Umstellung mit kleineren Dosen ebenso erfolgreich durchgeführt werden kann, wie mit der bisher üblichen Methode einer hohen Anfangsdosierung.

Während unserer Beobachtungen zur Frage einer **Dauerdosierung** erschien die Arbeit von *F. W. Stratman* über die sog. „Spätversager bei der oralen Diabetestherapie". Seine Ausführungen stimmen in mancher Hinsicht mit unseren eigenen Ergebnissen überein. Allerdings möchten wir nicht annehmen, daß es sich hier um sog. einzelne Spätversager handelt, sondern wir haben auf Grund der Beobachtung unserer oral eingestellten Patienten verschiedentlich feststellen müssen, daß es im Verlaufe einer längeren Einstellungszeit bei vielen Patienten zu einer deutlichen Verschlechterung der Stoffwechsellage mit allen ihren Folgeerscheinungen kommt. Exakt zahlenmäßig läßt sich diese Beobachtung bisher nicht beweisen, insbesondere nicht, da man bei Diabetikern ja immer mit gewissen endogen und exogen bedingten Stoffwechselschwankungen rechnen muß und möglicherweise auch Diätfehler ausgeschieden werden müssen. Es handelt sich fast immer um Patienten, bei denen man nicht primär oder in einem kurzen Zeitraum sagen kann, daß sie für die orale Behandlung als ungeeignet zu bezeichnen wären. Jedoch kommt es im Verlaufe einer längeren oralen Behandlung — bei dem von uns zu übersehenden Krankengut meist nach 6 bis 8 Monaten — zu den obengenannten Erscheinungen, die möglicherweise auf ein Resistentwerden gegen die oralen Antidiabetika hindeuten könnten. Dafür spricht insbesondere die Beobachtung, daß es auch mit einer Erhöhung der Dosis nicht möglich erscheint, den einmal abgleitenden Stoffwechsel wieder in Ordnung zu bringen. Eine Rückstellung der Patienten auf eine Insulintherapie läßt sich nicht umgehen, wobei wir, allerdings im Gegensatz zu *Stratmann*, die Beobachtung machten, daß danach häufig relativ hohe Insulindosen notwendig sind. Zu einer kombinierten peroralen und Insulintherapie konnten wir uns nur in wenigen Ausnahmefällen entschließen, da diese etwas kompliziertere Behandlungsweise erfahrungsgemäß den Patienten nicht liegt und wir uns außerdem nach unseren Erfahrungen und, wie es auch aus den meisten bisher vorliegenden Arbeiten hervorgeht, davon keinen entscheidend besseren Effekt in der Handhabung der Diabetestherapie versprechen.

Die Verabreichung oraler Antidiabetika als Dauerdosierung birgt Gefahren in sich, die wegen der Kürze der bisher abgelaufenen Beobachtungszeit für diese Mittel noch nicht zu beurteilen sind und die daher eine sorgfältige dauernde Überwachung der umgestellten Patienten erforderlich machen. Auch aus diesem Grunde sollte die Dauerdosis so gering wie möglich gehalten werden. Wir haben verschiedentlich Patienten mit einer Dauerdosierung zwischen 4 und 6 Tabletten pro Tag eines oralen Antidiabetikums von anderen Häusern übernehmen müssen, halten aber eine derart hohe Dauerdosierung einmal allermeist nicht für notwendig, und das andere Mal, da die Komplikationsmöglichkeiten noch nicht abgeklärt sind, auch nicht für vertretbar. Berücksichtigt werden muß ferner in der Beurteilung der Dauerdosierung die Tatsache, daß wir feststellen konnten, daß häufig der Blutzuckerspiegel bei den oral behandelten Diabetikern höher lag als bei den auf Insulin eingestellten Patienten und demnach also eine optimale Einstellung mit den oralen Antidiabetika nicht immer möglich ist, wenngleich die Urinzuckerausscheidung gering ist. Der Versuch, diese Beobachtung statistisch in einem Durchschnittswert zu erfassen, mißlang, wie aus der obenstehenden Tabelle 1 hervorgeht. Das ist im wesentlichen darauf zurückzuführen, daß sich unter den insulinbehandelten Patienten eine Reihe schwer einstellbarer, labiler Diabetesfälle befinden, deren Blutzuckerwerte relativ schwankend sind und die infolgedessen ein verzerrtes Bild des Durchschnittsblutzuckers ergeben.

Damit sind wir bereits bei einer weiteren Fragestellung angelangt, nämlich dem **Vergleich der oral behandelten mit den insulinbehandelten Diabetikern.** Aus der vorangestellten Tabelle Nr. 1 geht bereits hervor, daß sowohl das Durchschnittsalter wie auch das Manifestationsalter des Diabetes bei den Insulinpatienten differiert von dem der oral eingestellten Patienten. Auf den Unterschied im Blutzuckerwert ist bereits hingewiesen worden. Beide Behandlungsmethoden haben gewisse Vor- und Nachteile. Sollte sich allerdings die Beobachtung bestätigen, daß es im Laufe der Dauerdosierung mit peroralen Antidiabetika zu einer langsamen aber sicheren Verschlechterung des Stoffwechsels kommt, die auch mit einer oralen Dosierungsänderung nicht mehr aufgefangen werden kann, so wäre zweifellos der Insulintherapie der Vorzug zu geben. Während bei der Insulinbehandlung eine gewisse Relation zwischen der gegebenen Insulinmenge einerseits und dem Blutzuckerspiegel und dem Urinzuckerspiegel andererseits besteht, so läßt sich diese Relation bei der oralen Behandlung nicht mit Sicherheit nachweisen. Wir beobachten bei der oralen Behandlung relativ häufig, daß zwar die Urinzuckerausscheidung deutlich zurückgeht, der Blutzuckerspiegel jedoch weniger beeinflußt wird, können aber auch das umgekehrte Verhalten in manchen Fällen feststellen. Echte hypoglykämische Anfälle konnten wir bei der Tablettenmedikation in keinem Falle beobachten; auch dann nicht, wenn höher dosiert wurde. Ob die häufiger nach abruptem Absetzen des Insulins und gleichzeitiger Tablettenbehandlung auftretenden und meist nur für einen Tag anhaltenden Kopfschmerzen sowie das Gefühl des „Brett vor dem Kopf" auf hypoglykämische Äquivalente zu beziehen sind, können wir nicht schlüssig beantworten. Das Verhalten der zu dieser Zeit mehrfach täglich kontrollierten Blutzuckerwerte würde diese Annahme nicht sicher erhärten können. Wie schon oben ausgeführt, liegt aber andererseits nach unseren Beobachtungen und das soll hier besonders herausgestellt werden, eine Gefährdung der oral eingestellten Patienten darin, daß anscheinend *die Stoffwechsellage sich unter der Tablettenmedikation schleichend verschlechtern kann* und ohne die sonst von den meisten Diabetikern empfundenen Erscheinungen der Hyperglykämie einhergeht, was möglicherweise durch die sehr langsam vor sich gehende Stoffwechselverschlechterung zu erklären ist. Daraus ergibt sich zwangsläufig, daß wir bei den oral eingestellten Patienten auf eine noch intensivere Beobachtung kaum verzichten können.

Aus der Gruppe der sich im Verlaufe der längeren Behandlung stoffwechselmäßig verschlechternden Patienten haben wir 38 herausgenommen, um an ihnen die Frage der behaupteten gleichartigen **Wirkung der zur Verfügung stehenden oralen Antidiabetika** zu untersuchen. Zusammengefaßt ergeben sich diese Beobachtungen aus der nachstehenden Tab. Nr. 2.

Abgesehen von den Fällen, bei denen wir aus vitaler Indikation sofort auf eine erneute Insulinbehandlung übergegangen sind, hat sich in 20 Fällen, die wir bereits seit längerer Zeit übersehen können, herausgestellt, daß es **nicht** *gleichgültig* erscheint, mit *welchem Präparat die orale Behandlung des Diabetes durchgeführt wird.* Weitere 18 Patienten dieser Gruppe können wir noch nicht abschließend beurteilen, doch glauben wir bereits sagen zu können, daß es in manchen Fällen gelingt, eine Verschlechterung der Stoffwechsellage — wenigstens für eine gewisse Zeit — dadurch aufzufangen, daß man das Präparat wechselt. Auf Grund der allgemein mitgeteilten Erfahrungen kann unterstellt werden, daß beispielsweise Rastinon oder Artosin weniger *Nebenerscheinungen* machen als Invenol und Nadisan. Bemerkenswert erscheint, daß die bei Artosin und Rastinon bisher beobachteten an und für sich geringfügigen Nebenwirkungen, wie passagere Obstipation, Kopfschmerzen und leichte urtikarielle Exantheme anscheinend parallel laufen mit einer, wenn auch leichteren, Minderung der antidiabetischen Wirkung dieser Stoffe gegenüber Invenol und Nadisan. In der angeführten Tabelle erscheinen uns die Unterschiede sowohl hinsichtlich der Dosierung wie auch hinsichtlich des Erfolges signifikant zu sein. Bei den untersuchten Patienten handelt es sich um eine Gruppe von Diabetikern, bei denen das Durchschnittslebensalter 60,5 Jahre beträgt und die Dauer des Diabetes 5,6 Jahre. Sie sind sämtlich seit längerer Zeit auf eine orale Medikation umgestellt, verschlechterten sich stoffwechselmäßig im Verlaufe der Beobachtung und wurden auf eine gleiche bzw. niedrigere Dosierung eines anderen Präparates eingestellt, wobei der Blutzuckerwert wie auch die Urinzuckerausscheidung deutlich zurückging. Dabei muß noch festgehalten werden, daß sich in der Tabelle zwei Versager dieser Behandlungsmethode befinden, die natürlich weitgehend die Ergebnisse statistisch beeinflussen. Es erscheint uns von Bedeutung, darauf aufmerksam zu machen, daß zum mindesten in einem Teil der Fälle, bei denen sich mit Artosin oder Rastinon eine genügende Einstellung nicht erzielen läßt, der Versuch angebracht erscheint, den Ausgleich der Stoffwechsellage mit Invenol oder Nadisan zu versuchen.

Tab. 2: Durchschnittswerte einer Gruppe von 20 Diabetikern, die nach ungenügender Rastinoneinstellung auf Invenol umgesetzt wurden.

Durchschnittl. Dosierung	mittlerer Blutz.	mittlerer Urinz.
zunächst: 2,4 Tabletten Rastinon	237 mg %	56,0 g
dann: 2,1 Tabletten Invenol	200,5 mg %	21,6 g

Schrifttum: 1. Franke, H. u. Fuchs, J.: Dtsch. med. Wschr., 80 (1955), 40, S. 1449. — 2. Achelis, J. D. u. Hardebeck, K.: Dtsch. med. Wschr., 80 (1955), 40, S. 1452. — 3. Bertram, F., Bendfeldt, E. u. Otto, H.: Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), 8, S. 274. — 4. Beringer, A. u. Lindner, A.: Wien. klin. Wschr., 68 (1956), 16, S. 316. — 5. Blöch, J. u. Lenhardt, A.: Wien. med. Wschr., 106 (1956), 27, S. 594. — 6. Bresgen, C.: Med. Klin., 51 (1956), 29, S. 1224. — 7. Creutzfeldt, W.: Münch. med. Wschr., 98 (1956), 41, S. 1409. — 8. Illig, H. u. Weller, O.: Münch. med. Wschr., 99 (1957), 2, S. 40. — 9. Wehling, H.: Münch. med. Wschr., 98 (1956), 49, S. 1699. — 10. Melzer, H. u. Sachsse, B.: Ärztl. Wschr., 11 (1956), 48, S. 1058. — 11. Bartelheimer, H.: Ärztl. Wschr. (1957), 11, S. 283. — 12. Stratmann, F. W.: Med. Klin. (1957), 15, S. 589.

Anschr. d. Verff.: Chefarzt Dr. med. W. Heuner und Oberarzt Dr. med. P. Christoffel, Hamm (Westf.), Knappschaftskrankenhaus.

DK 616.379 - 008.64 - 085.778.25

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen (Direktor: Prof. Dr. med. G. *Hegemann*)

Fehlindikationen zur Sectio alta*)

von A. SIGEL

Zusammenfassung: Als selbständige Operation hat die Sectio alta nur noch ein kleines Anwendungsgebiet. Für den Blasenstein geben Überlegungen zur Kausalität, für die Blasenfistel fehlende Ektomie- und Resektionschance, für die Blasentamponade instrumentelles Vorgehen den Ausschlag.

Summary: Only few indications are left for the performance of sectio alta as an independent operation. Regarding vesical calculus, deliberations on its underlying cause, as to cystostomy, missing opportunities for later prostatectomy and resection, and regarding tamponage of the bladder by blood-clots, preference for instrumental measures have changed the indications for this operative measure.

Soweit die Chirurgie der letzten Zeit Fortschritte zu verzeichnen hat, verdanken wir sie mehr der theoretischen als der operativ-technischen Seite unseres Faches. Angewandte Physiologie und durchdachtes Experiment bestimmen den Subtilisierungsprozeß für weite Teile der Chirurgie. Eine andere Möglichkeit daran teilzunehmen, nicht alternativ, sondern gleichzeitig, zusätzlich, liegt nach wie vor in einer optimalen Indikationsstellung; wenn man will und die Künstlichkeit der Polarität nicht überwertet, also auch mehr im Theoretisch-Empirischen als im Praktischen, ohne damit im geringsten das Manuelle zu unterwerten. — An einem begrenzten Thema aus der Urologie möchten wir dies verdeutlichen.

Drei Punkte sind es im wesentlichen, mit denen sich unsere Kritik an der Sectio alta beschäftigt: Der Blasenstein, die Blasenfistel und die Blasentamponade.

Jedes Jahr sieht man in der Klinik Patienten, die wegen eines oder mehrerer Blasensteine eine Sectio alta hinter sich haben. Sie kommen wieder, weil sich ein neuer Blasenstein gebildet hat oder die fortbestehende Ursache der Steinbildung sie belästigt. Damit zeigen wir den hauptsächlichen Einwand an: Blasensteine sind keine selbständige Krankheit. Ihre Ursache ist immer eine Störung der Blasenentleerung. Hin und wieder eine neurogene, meistens eine vorwiegend mechanische in Gestalt der sogenannten Hypertrophie der Prostata, des Karzinoms, der Sphinktersklerose, der Harnröhrenstriktur. Frauen erkranken fast nie an Blasensteinen, da vergleichbare anatomische Veränderungen des Blasenausganges selten vorkommen.

Blasensteine als Folge einer mechanisch gestörten Blasenauslaßfunktion zu sehen, hat nicht überall Anerkennung gefunden (1). Der Wandel des Krankheitsbildes und geographische Verschiedenheiten mögen eine unaufgeklärte Rolle spielen. Seit dem Altertum bekannt und vielfach überliefertes Gebiet ärztlicher und nichtärztlicher Betätigung (Steinschneider), hat die Frequenz der Blasensteinerkrankung nach allem, was ältere Berichte aussagen, stark abgenommen (2). Endemisches Auftreten ist uns heute nicht mehr bekannt. Ungünstige hygienische und einseitige Ernährungsverhältnisse früherer Zeiten werden in erster Linie ätiologisch angeschuldigt. Dies erleichtert uns nicht das Verständnis der kausalen Steingenese, läßt sich aber immerhin gegen die rein mechanische Betrachtungsweise auslegen. Als Gegenargument bleibt aber der einheitliche Hinweis, daß Männer mittlerer Jahre und Frauen auch in den Zeiten weiter Verbreitung der Krankheit in der Regel verschont blieben. Die Folgerung liegt nahe, es müßte auch damals die geringe lichte Weite der kindlichen Harnröhre und die prostatisch beeinträchtigte der älteren Männer gewesen sein, welche entscheidend zur Bildung von Blasensteinen beitrug. — Ob entzündliche Vorgänge primär oder erst sekundär ihre Rolle spielen, steht noch dahin. Auf Grund unserer Beobachtung an zwei Kliniken (Mannheim, Prof. Dr. med. *Lurz* u. Erlangen) nehmen wir wie andere Autoren (2, 3, 4) eine vorwiegend mechanisch bedingte Entstehung der Blasensteine an, wissen jedoch, daß dieses Problem noch nicht in allen Teilen verbindlich gelöst ist. Weshalb die Mehrzahl der Fälle von Prostatahypertrophie ohne Steinbildung einhergeht, gibt natürlich zu denken.

Vergegenwärtigt man sich, daß Blasensteine etwas Sekundäres sind, dann erhellt ohne weiteres, wie ihre Entfernung allein nur eine halbe Maßnahme ist, die weder das Rezidiv verhindert noch das zugrunde liegende Entleerungshindernis beeinflußt. Wenn das Rezidiv gelegentlich längere Zeit ausbleibt oder der Patient inzwischen aus Altersgründen stirbt, läßt sich daraus kein Argument gegen die Bedeutung mechanischer Faktoren ableiten.

Die instrumentelle Lithotrypsie unter Sicht, im Prinzip das dominierende Verfahren der Blasensteinentfernung, ist angezeigt und sinnvoll, wenn die unumgängliche Korrektur des Blasenhalses ebenfalls der transurethralen Technik, also der Elektroresektion, offensteht. Erst mit Mühe zu trypsieren und hinterher zu operieren, kann nicht befriedigen. Für die Sphinktersklerose besteht dieses Problem nicht. Für Adenome liegt der Grenzwert des maßgeblichen Abstandes zwischen Kollikulus und prostatischer Schranke bei 3 cm. Die Vertrautheit mit der Resektionstechnik erlaubt Variationen (5,6). Ausgedehntere Adenome erschweren wie die Resektion auch die Lithotrypsie und erhöhen ihre Gefahren. Das sind anscheinend die Fälle, die nach mißglücktem Trypsieversuch und in Verkennung des sekundären Charakters der Steine der einfachen Sectio alta zugeführt werden und hinterher wegen ihrer prostatischen Beschwerden — mit oder ohne Steinrezidiv — ein urologisches Zentrum aufsuchen. Ist die Blasenhalsveränderung für die Resektion geeignet und damit die Steinerkrankung für die Lithotrypsie, so entsteht trotz der Voroperation kein sonderliches Problem. Anders jedoch, wenn primär oder in der Zwischenzeit ein größeres Adenom vorliegt.

Eine Blase zum zweiten Male zu öffnen, jetzt zur fälligen Prostatektomie, bereitet immer technische Schwierigkeiten. So einfach die erstmalige Freilegung ist, so umständlich kann die Rezidivoperation sein. Zwischen dem nach unten verzogenen Peritoneum und der Symphyse bleibt nur ein schmaler Zugang zur Blase, unklar begrenzt, verschwielt und nicht mehr entfaltbar durch Füllung des Hohlorgans. Das Peritoneum zu öffnen, vermeidet nur schonendes Präparieren dicht an der Symphyse, seitlich links und rechts beginnend (7), vom Gesunden ins Kranke vorgehend. Aus der Prostataloge blutende Gefäße zu versorgen, gestaltet sich umständlicher als sonst. Besonders gefistelte Blasen erweisen sich als ziem-

*) Nach einem Vortrag vor der Bayerischen Chirurgentagung, München, Juli 1957.

lich rigide. Das beeinträchtigt mitunter auch den üblichen Plan, die Blase primär zu verschließen. Fistelung, verzögerte Wundheilung, verlängerte Dauer des Verweilkatheters, der Bettruhe, erhöhte Emboliechance, sogar abdominelle Komplikationen, wenn das Peritoneum offen war, sind mögliche Folgen. Das Cavum *Retzii* ist stets verklebt, die *Millin*sche Operation deshalb nicht mehr ausführbar. Nur die Anhänger der kaudalen Zugangswege können einer suprapubischen Voroperation gleichgültiger gegenüberstehen.

Es ist mithin keine Ermessensfrage, auf welche Weise ein Blasenstein zu entfernen sei. Folge, nicht Ursache, gehört ihm der zweite Platz im Behandlungsplan. Lithotrypsie oder Sectio alta ist deshalb keine echte Gegenüberstellung. Die früher intensive Kontroverse ging am Kern der Sache etwas vorbei. Nach der Ursache entschieden, hat die Indikation nur die Wahl zwischen Lithotrypsie plus Elektroresektion (in zwei Sitzungen) — und der operativen Prostatektomie; dann selbstverständlich mit gleichzeitiger Steinentfernung.

Liegt der Steinbildung ein **Karzinom der Prostata** zugrunde, das die Lithotrypsie behindert, so empfiehlt es sich, die sonst übliche Reihenfolge umzukehren, erst zu resezieren und in zweiter Sitzung zu lithotrypsieren oder den substanzmindernden Einfluß der antiandrogenen Hormonbehandlung abzuwarten. Die Sectio alta ist entbehrlich. — Im übrigen hätte sie gerade hier keine nachteiligen Folgen, da eine spätere suprapubische Radikaloperation für gewöhnlich nicht in Frage kommt. Im Interesse einer soliden Indikationsstellung wäre sie gleichwohl abzulehnen.

Ausnehmen von unserer Kritik an der Sectio alta möchten wir jene seltenen Steinfälle, in denen instrumentelles Vorgehen an der Größe des Adenoms scheitert und die Prostatektomie sich aus zwingenden kardialen Gründen verbietet. Man soll allerdings die Scheu vor der Prostatektomie nicht überwerten. Die rechtzeitige Indikation hat weite Grenzen. Desgleichen ausklammern möchten wir die ebenfalls seltenen Fälle, in denen trotz resektionsfähiger Blasenhalsveränderung die Zahl, Härte und Größe der Steine und schwere, nicht genügend beeinflußbare Entzündungen der Blasenschleimhaut die operative Entfernung zum kleineren Eingriff machen. Ob man dann die Korrektur des Blasenhalses in der gleichen Sitzung operativ oder hinterher instrumentell vornimmt, verbleibt individueller Beurteilung.

Blasensteine im Zusammenhang mit einer strikturierten Harnröhre, welche den Lithotryptor nicht passieren läßt, bedürfen dieser Umstände halber der Sectio alta. Hinterher aber bedarf die Striktur der Überprüfung, ob die herkömmliche Bougierungsbehandlung ausreicht, eventuell gleich noch retrograd von der geöffneten Blase aus, oder ob die vorhandene Neigung zu Komplikationen die operative Strikturbehandlung nahelegt, die neuerdings aus den Erfolgen der *Denis-Brown*'schen Hypospadieplastik Nutzen zieht (8).

Kinder, die an Blasensteinen leiden, als Folge einer Halsfibrose oder einer neurogenen Störung, benötigen immer die operative Steinentfernung, weil das Mißverhältnis der kindlichen Harnröhrenlichtung zur Charrierezahl des Lithotryptors nicht auflösbar ist. Steinprophylaxe können wir treiben, wenn wir, wie amerikanische Kollegen, eines Tages ein Elektroresektionsgerät in Kinderformat besitzen, obgleich die diesbezüglichen amerikanischen Erfahrungen noch problematisch sind (9).

Die suprapubische Blasenfistel, als Dauerzustand oder vorbereitende Maßnahme zur Prostatektomie früher in höherem Kurse als heute, zählt im Prinzip nicht zu den Fehlindikationen der Sectio alta. Aber ihre Bedeutung sank im gleichen Maße, wie die Anzeige zur einzeitigen Prostatektomie dank besserer theoretischer und praktischer Kenntnisse zunahm. Sie verringert sich weiter, weil die zunehmend leistungsfähigere Elektroresektion noch einen Teil der nicht mehr radikaloperablen Patienten von ihren Beschwerden palliativ befreit. Gegen die temporäre Blasenfistel spricht auch neben den Schwierigkeiten der Sekundäroperation die Tatsache, daß der transurethrale Verweilkatheter den gleichen entlastenden Effekt verbürgt. Reell indiziert ist die suprapubische Blasenfistel nur noch, wenn sie mit Wahrscheinlichkeit für den Rest des Lebens den Harn ableiten soll. Die Faustregel, daß operabel ist, wer den Verweilkatheter erträgt, wäre dabei noch zu bedenken (7).

Die Sectio alta zur Behandlung einer **blutigen Blasentamponade** ist nicht weniger anfechtbar als die zur Steinentfernung. In der Regel weicht jede Tamponade einfachen instrumentellen Maßnahmen. Dies ist keine neue Erkenntnis. Ob sie allgemein verbreitet ist, darf bezweifelt werden. Der flexible Gummikatheter führt nicht zum Ziel. Der Sog der Blasenspritze hebt die Lichtung auf. Die neuen Kunststoffkatheter (*Rüsch* in Deutschland, *Porcher* in Frankreich) leisten besseren Widerstand. Der Evakuationskatheter aus Metall hilft immer. Das Ansatzstück aus Gummi muß dickwandig, rigide und kurz sein, sonst besitzt es die Nachteile des Gummikatheters. Kräftiger Druck der Spülflüssigkeit zerteilt den Blutkuchen, wirbelt die einzelnen Koagula auf, macht sie aspirationsfähig. Die Menge der zu Tage beförderten Koagula überrascht. Sie ist meistens größer als anfänglich erwartet.

Ebenso dienlich, fast noch handlicher, erweist sich das einfache Übersichtszystoskop, das jedes Krankenhaus besitzt. Mit seiner Hilfe und dem erwähnten kurzen Ansatzstück ist jede Blasentamponade abzusaugen. Es gewährt zudem den Vorteil, die Blutungsursache im gleichen Arbeitsgang festzustellen, den Tumor der Blase, die Hypertrophie der Prostata, das Strahlenulkus, die Hypernephromblutung aus dem Ostium. Diese Sicht erlaubt außerdem eine gezielte Aufwirbelung und Aspiration verbliebener Koagula. Den gleichen Effekt gewährleisten ebenso komfortablere Instrumente, wie die neuen Spülzystoskope nach *May*, der Schaft des Resektionsgerätes. Auch nahezu jede postoperative Blutung, ein seltenes, aber nicht gänzlich gebanntes Ereignis, bedarf nur dieser instrumentellen Ausräumung (10). Es hilft der Umstand, daß die meisten Blasenblutungen sistieren, wenn die Koagula entfernt sind.

Die Vorzüge der instrumentellen Hämatomausräumung überzeugen. Dem Patienten ist für's erste schnell geholfen, für die kausale Therapie nichts vertan. Die Nachteile der eiligen Sectio alta präsentieren sich teils gleich, teils später. Handelte es sich um eine Blutung aus einer hypertrophierten Prostata, steht man vor der Gewissensfrage, primär oder sekundär zu ektomieren. Primär ohne die beruhigende Kenntnis sonst obligater Voruntersuchung respektive Vorbehandlung, sekundär mit den erwähnten Nachteilen der zweiten Operation, dazu noch mit der Möglichkeit, bis dahin eine Rezidivtamponade zu erleben. — Die gleiche Aussicht besteht, wenn die Blutung aus einem Hypernephrom deszendierte. Stammt die Blutung aus einem Tumor der Blase, so drängen sich Entscheidungen heran, die man sonst in Ruhe und mit Übersicht abwägt. Die Gefahr der Impfmetastasierung in die Bauchdecken besteht immer.

Schrifttum: 1. Wildbolz: Lehrbuch der Urologie. Berlin, Springer (1952). — 2. Hottinger: Handbuch der Urologie. Spez. T. II, Berlin, Springer (1927). — 3. Schlagintweit: IV. Kongr. d. Dtsch. Urolog. Ges., Berlin (1913). — 4. Boshamer: Lehrbuch der Urologie. Stuttgart, Fischer (1954). — 5. Mauermeyer: Urol. Internat., 2 (1956), S. 98—125. — 6. Marquardt: Urol. Internat., 4 (1957), S. 129—241. — 7. Böminghaus: Urologie. Banaschewski, München (1954). — 8. Johanson: Acta chir. Skand. Suppl. 176 (1953). — 9. Edelbrock: J. Urol., 10 (1955), S. 492—497. — 10. Hennig: Zschr. Urol., 48 (1955), S. 24—26.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. A. Sigel, Chirurg. Univ.-Klinik, Erlangen, Krankenhausstr. 12.

DK 616.62 - 089 - 035.1

FORSCHUNG UND KLINIK

Aus dem Medizinisch-Poliklinischen Institut der Universität Leipzig (Direktor: Prof. Dr. med. *Fritz Zinnitz*)

Lipotroper Pankreasfaktor und Cholesterinstoffwechsel

von P. FISCHER

Zusammenfassung: Bei 9 diabetogenen Hypercholesterinämien, 2 nephrogenen Lipoidosen, 4 essentiellen Lipoidosen und 1 Fall von idiopathischer Lipoidose mit Lebervergrößerung und Xanthelasmen wurde die Wirkung des lipotropen Pankreasfaktors „Lipotrat" beobachtet. Bei allen Patienten wurde unter der Behandlung mit täglich 3mal 2 Tabl. Lipotrat (0,1 g) nach 2—6 Dekaden eine Verminderung des Serumcholesterins (26,8% bis 42%) erzielt. Alle behandelten Lipoidosen zeigten eine Erhöhung des freien Cholesterins. Unter Lipotrat wurde der Quotient Cholesterinester : freies Cholesterin zugunsten der Ester verschoben. — Bei Diabetespatienten kam ein kontinuierlicherer Abfall als bei den übrigen zustande.

Summary: The effectiveness of the lipotrophic pancreas-factor "lipotrat" was observed in nine cases of diabetogenic hypercholesterinaemia, two cases of nephrogenic lipoidosis, four cases of essential lipoidosis, and one case of idiopathic lipoidosis with enlargement of the liver and xanthelasma. After 20 to 60 days treatment at a dosage of 2 tablets lipotrat (0.1 g) thrice daily a diminution of serum-cholesterin (26.8% to 42%) was obtained in all patients. All cases of lipoidosis treated showed an increase of the free cholesterin. During administration of lipotrat the quotient cholesterin-ester : free cholesterin was shifted in favour of the esters.— Patients suffering from diabetes showed a more continuous decrease than other patients.

Unter den lipotropen Substanzen, wie Thyreoidin, Inosit, Methionin, Cholin, Lezithin u. a., nimmt das lipotrope Prinzip des Pankreas seit Jahrzehnten eine Sonderstellung ein. — Das Vorhandensein eines solchen Faktors vermutete man aufgrund folgender Tatsache: Eine Pankreatektomie ruft beim Hund einen Diabetes mellitus hervor, der durch Insulingaben kompensiert werden kann. Aber trotz aller sonstiger Vorsorge kann das Leben des Hundes auf die Dauer nicht erhalten werden. Es entwickelt sich langsam eine Fettleber, an der das Tier zugrunde geht. Das wiederum kann durch tägliche Verfütterung von frischem Pankreasgewebe, aber auch durch die orale oder in geeigneter Form parenterale Einverleibung eines Pankreasextraktes verhindert werden, wobei letzterer kein Insulin zu enthalten braucht. Diesem in den Metabolismus der Fette eingreifenden Faktor hat *Dragstedt* (4) den Namen **Lipocaic** gegeben, eines „neuen Hormons", das irgendwie in den normalen Transport und die Verwertung der Fette eingreift".

Historisch betrachtet, stellten *Mering* und *Minkowski* (11) im Jahre 1890 eine Leberverfettung bei Hunden fest, denen sie zum Studium der Hyperglykämie das Pankreas entfernt hatten. *Naunyn* (5) fand bei solchen Hunden regelmäßig eine „kolossale Verfettung der Leber" und gab im Jahre 1906 deren Fettgehalt (Ätherextrakt) mit 40 bis 42,5% der Trockensubstanz an. Diese Werte kommen den von *Leites und Jakuschewa* (7) in neuerer Zeit gefundenen sehr nahe. *Lombroso* (3, 29) stellte die Hypothese auf, daß diese Fettspeicherung auf dem Mangel eines Faktors beruhen müsse, dessen Funktion von den lipolytischen Vorgängen des Darmes unabhängig sei (1904) und daß die innere Funktion des Pankreas für den Fettstoffwechsel noch notwendiger sei als für den Kohlenhydratstoffwechsel (1907). Experimentell konnten *Penau und Simonnet* (9) und *Hedon* (10) im Jahre 1924 bei unter Insulin stehenden pankreatektomierten Hunden das Ausbleiben einer Leberverfettung feststellen, soweit sie den Tieren gleichzeitig getrocknetes Pankreas verfütterten. — Die tiefgründige Erforschung des vermuteten lipotropen Wirkstoffes des Pankreas begann jedoch erst 1936 mit dem amerikanischen Physiologen *Dragstedt* (4).

Zur gleichen Zeit hatten die experimentellen Untersuchungen von *Santenoise* (2) „zur Reinigung und Isolierung des Vagotonins geführt, als einer Substanz mit einem definierten Charakter", deren Identität sich später nach *Caroli und Eteve* (32) mit dem von *Dragstedt* (4) gefundenen und als „Lipocaic" bezeichneten Faktor herausstellte.

D a b e i i s t d i e N a t u r d i e s e s S t o f f e s d u r c h a u s n o c h u n k l a r. Seiner Konstitution nach entspricht er einem *arbeiter* (31) zeigten bereits im Jahre 1931 eine Besserung von Protein, aber alle Körper dieser organisch-chemischen Familie lassen sich chemisch sehr schwer eindeutig charakterisieren. Der von *Dragstedt* (4) verwendete Pankreasextrakt war vergleichsweise nicht wesentlich aktiver als eine gewisse Menge einer getrockneten Pankreasdrüse, aber er genügte bereits, eine Leberverfettung bei pankreatektomierten Hunden zu verhindern. — Im Jahre 1944 publizierten *Entenmann, Chaikow und Montgomery* (12) eine Methode zur Gewinnung eines lipotropen Pankreasextraktes, von dem 60 mg der Wirkung von 60 g der Frischdrüse entsprechen. Man muß sich in diesem Zusammenhang daran erinnern, daß es jahrzehntelanger chemischer, physiologisch-experimenteller und klinischer Studien bedurfte, um den maximalen Titer für das Insulin mit 27,4 E/mg definitiv festzustellen. Für den lipotropen Faktor des Pankreas ist dieser Reinheitsgrad noch nicht erreicht. Man vermutet hingegen, daß es sich um ein Polypeptid handelt, dessen Molekulargewicht wahrscheinlich wesentlich unter dem des Insulins liegt. *Best und Mitarbeiter* (13) bestritten 1938 die spezifische Wirkung der Lipocaicsubstanzen und glaubten, daß sie nur durch den Gehalt an lipotropen Substanzen, wie Cholin, Methionin und Inosit, bedingt sei. Diese Behauptung wurde jedoch bereits 1940 von *Dragstedt* (1), in jüngster Zeit von *Leites* (6) und von *Bruck und Kirnberger* (27) widerlegt. Hinsichtlich der Applikation sei hinzugefügt, daß Lipocaic sich in trockenem Zustand leicht konservieren läßt, seine Lösung ist aber sehr wärmeempfindlich. Eine Sterilisation zum Zwecke der Injektion beim Menschen verbietet sich daher von selbst.

Dragstedt (1, 4) glaubte in der von ihm isolierten Substanz ein Hormon vor sich zu haben. Nach *Lucas und Best* (15) ist dies bisher unbewiesen, und *Chaikow und Mitarbeiter* (16) sowie *Jukes* (17) vermuten eher einen enzymatischen Charakter. *Leites* (6, 7) konnte neuerdings nachweisen, daß die Lipocaicbildung im Epithel der kleinen Ausführungsgänge und in den Alphazellen des Pankreas erfolgt. Zusammen mit *Jakuschewa* (7) bemühte er sich um eine Methode zur Bestimmung der biologischen Aktivität von Lipocain (= Lipocaic). Dabei soll eine E D (= Wirkeinheit) vorhanden sein, wenn 10 mg des Präparates, in Pulverform verabreicht, eine Verringerung des Fettgehaltes der Mäuseleber um 20% und mehr bewirken. Die über den lipotropen Faktor des Pankreas bekannten Tatsachen lassen noch manche Frage offen. Sein Dasein kann man aber nicht leugnen, und daher scheinen die Formulierungen von *Schettler (18), Schrade* (8) sowie von *Katsch* und *Gülzow* (19) zu kraß, wenn sie ein fettstoffwechselsteuerndes Hormonsystem im Pankreas als „bisher nicht erwiesen" ansprechen. —

Die Angaben über den lipotropen Pankreasfaktor im Schrifttum (1, 2, 3, 4, 6, 7, 12 u. a.) beziehen sich vorwiegend auf tierexperimentelle Ergebnisse. Mitteilungen über die t h e r a p e u t i s c h e V e r-

wendung in der Klinik sind spärlich. *Santenoise und Mit-* Leberverfettungen bei Diabetikern durch Gaben von Vagotonin, über dessen Identität mit dem lipotropen Pankreasfaktor zuvor berichtet wurde. Dies wurde von *Grayzel* und *Radwin* (36), *Choay* (26), *Rosenberg* (22) und *Caroli und Eteve* (32) für Lipocaic bioptisch objektiviert. *Stewart und Mitarbeiter* (21) stellten 1939 fest, daß Lipocaic unter gleichzeitiger Senkung der Serumfette in sehr befriedigender Weise zu einer Besserung der Psoriasis führte. Nach *Seliger* (24) stellten sich entsprechende Erfolge bei 8 von 10 Psoriatikern ein, während *Gross und Kersten* (23) bei anderen lipotropen Faktoren in gleicher Indikation keinen Abfall des Serumcholesterins zu verzeichnen hatten. *Derot* und Mitarbeiter (42) sahen eine Rückbildung der Lipoidnephrose unter gleichzeitiger Minderung des Serumcholesterins. Letzteres bestätigt *Choay* (26) für diabetische Komplikationen seitens der Augen.

Solange die therapeutischen Indikationen des lipotropen Pankreasfaktors nicht abgegrenzt sind, ist es notwendig, seine **Wirksamkeit** bei allen Zuständen zu prüfen, die mit erhöhten Blutwerten von Lipiden und Lipoiden einhergehen. — Dabei unterscheidet man die symptomatischen (bzw. fakultativen) Lipoidosen bei verschiedenen Grundkrankheiten, wie Arteriosklerose, Diabetes mellitus, Nephrose, Hypothyreose, von den Lipoidspeicherungskrankheiten und den essentiellen Lipoidosen. Bei allen diesen Störungen sind die mannigfaltigen Regulationsmöglichkeiten des Blutfettspiegels teils unbekannt, teils hypothetischer Natur.

Für unsere Untersuchungen wurde **„Lipotrat"** verwandt, für das eine lipotrope Wirksubstanz von 0,1 g/Drag. angegeben wird. Die Standardisierung erfolgte nach Angabe der Herstellerfirma im biologischen Test nach *Brun, Dam* und *Schilling* (25), bei dem eine diätetisch erzeugte cholinunempfindliche Fettleber durch Lipocaic beseitigt bzw. verhindert wird.

Um die Ergebnisse miteinander vergleichen zu können, wurde die Dosierung in allen Fällen mit 3mal 2 Dragées täglich gewählt. Eine Höhe, wie sie von *Raynaud und Mitarbeiter* (46, 47) bei der Behandlung der Arteriosklerose und von *Choay* (26), *Derot und Mitarb.* (42) bei der Behandlung der Lipoidnephrosen (0,4—0,8 g) angegeben wird. Da nach *Reicher* (41), *Schröder und Ochel* (48) der Organismus zur Biosynthese von Cholesterin befähigt und nach *Bürger* (20) der Cholesterinspiegel nach oraler Zufuhr großer Cholesterinmengen nur vorübergehend für wenige Stunden gehoben werden kann, konnte die Nahrungszufuhr weitgehend unberücksichtigt bleiben. Eine Einflußnahme auf die Kost vor und während der Behandlung wurde absichtlich vermieden. (Letztere kann für die eingestellten Diabetiker als besonders konstant angesehen werden.)

Als **Kriterium für den therapeutischen Erfolg** galt bei den Untersuchungen der angewandten Therapie die maximale Senkung des Cholesterinspiegels im Serum sowie die Relation von Cholesterinester zu freiem Cholesterin. Gesamtwerte, die 220 mg% wesentlich überschreiten, sind nach *Schettler* (39) sicher pathologisch. Der Cholesterinspiegel variiert mit den Fettsäuren in jeglichem Falle von Lipämie. So gibt z. B. nach *Joslin* (14) die Bestimmung des Plasmacholesterins eine verwertbare Information in bezug auf den Lipoidgehalt des Blutes beim Diabetes mellitus. Dies bestätigt sich für die Arterio- und Koronarsklerose erneut. Aus dem Bericht eines Arbeitskreises (44, der sich auf Untersuchung der Lipoproteine von 15 000 Personen aus allen Teilen Amerikas bezieht, ergibt sich, daß die Cholesterinbestimmung mindestens eine so gute Schlußfolgerung zuläßt, wie die Bestimmung der Lipoproteine mittels Lipoidelektrophorese und Ultrazentrifugierung.

Für die vorliegende Fragestellung erschien deshalb die mehrfache Bestimmung des Serumcholesterins im Nüchternblut ausreichend, sie wurde anfangs in Zeitabständen von 3—4, später von 8—10 Tagen durchgeführt.

Unter unseren mit dem lipotropen Pankreasfaktor behandelten Patienten waren 9 auf ein orales Antidiabetikum eingestellte Diabetiker, 2 chronische Nephritiden, 4 essentielle Lipoidosen und 1 idiopathische Hyperlipämie nach *Thannhauser* (28) mit sekundären Hautxanthomen und Lebervergrößerung.

Bei allen Behandelten kam eine Senkung des Serumcholesterins unter Lipotrat zustande. Die Diabetespatienten wiesen über 2—6 Dekaden einen kontinuierlichen Abfall auf. Nach Absetzen des Mittels stiegen die Cholesterinwerte wieder an (Abb. 1). Alle anderen Patienten fielen langsamer ab. Häufige Cholesterinbestimmungen ließen dabei große Schwankungen in den Ergebnissen beobachten (Abb. 2). — Die maximalen Werte vor der Behandlung und die unter der Behandlung zustande gekommenen Senkungen wurden in den Tabellen 1a und 1b zusammengefaßt.

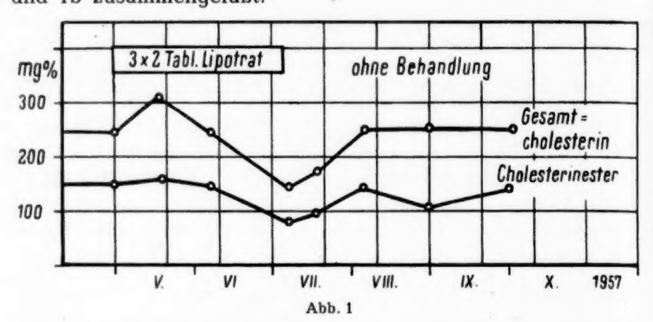


Abb. 1

Wie aus der Tabelle 1a ersichtlich ist, lassen alle mit Lipotrat behandelten Diabetiker einen Abfall des Serumcholesterinspiegels beobachten, der im allgemeinen kontinuierlich verlief (s. Abb. 1).

Die Abb. 1 zeigt den Abfall des Serumcholesterins, wie er bei Diabetespatienten unter der Behandlung mit 3mal 2 Tabletten Lipotrat täglich als normal angesehen werden kann sowie einen Wiederanstieg nach Absetzen des Medikamentes.

Eine Ausnahme bildeten die Fälle 7 und 8 der Tabelle. Der Fall 7 zeigte während der ersten 3 Wochen große Schwankungen der Cholesterinwerte und dann einen kontinuierlichen Abfall. Bei Fall 8 kam es im Anschluß an die Senkung der Cholesterinwerte trotz Behandlung zum erneuten Anstieg, der die Ausgangswerte nahezu erreichte.

Dieses Versagen könnte auf gegenregulatorische Vorgänge nicht pankreasbedingter und den Fettstoffwechsel regulierender Faktoren zurückgeführt werden. Wenn auch *Sendrail und Bazex* (33, 34, 35) im Hinblick auf das „Syndrome de Mauriac" (Diabetes, Fettsucht, Lebervergrößerung, Infantilismus) wahrscheinlich machen könnten, daß der juvenile Diabetes mit Fettstoffwechselstörungen auf der Mangelproduktion des Insulins und des lipotropen Pankreasfaktors beruht, so sei in diesem Zusammenhang daran erinnert, daß *Gräfe und Kühnau* (30) die diabetische Lipämie sowie eine Neigung zu Fettleber und Fettsucht außer auf die Minderproduktion lipotroper Faktoren im Pankreas im wesentlichen auf das Zusammenwirken zweier extrainsulärer Ursachen zurückführen. Es handelt sich dabei um eine vermehrte Aktivität des Hypophysenvorderlappens, von dessen Sekreten das ACTH unter Vermittlung der Nebennierenrinde, das Wachstumshormon (STH) auf direktem Wege Transportlipämie, Ketosis und Leberverfettung hervorrufen kann. Die Ursachen für den Wirkungsausfall des lipotropen Pankreasfaktors ließen sich hieraus erklären. — *Joslin* (14) sieht in der Höhe des Blutlipoidspiegels das zuverlässigste Prognostikum für den Grad der diabetischen Stoffwechsellage und führt mit *Bertram* (37) die bei den Diabetikern gehäuften Gefäßerkrankungen auf eine fettreiche Ernährung zurück. In diesem Zusammenhange ist bemerkenswert, daß unter Lipotrat trotz freigewählter Diät neben der Erniedrigung des Serumcholesterins teilweise ein Absinken des Blutdruckes erfolgte. Der Abfall des Blutdruckes bei einzelnen Patienten, im günstigsten Falle von 210/110 auf 165/80, ist nicht zufällig, da sich bei diesen der Blutdruck während einer jahrelangen Beobachtung konstant erhöht verhalten hatte. Nach Absetzen der Medikation stieg er erneut an.

Nach *Dieke* (38) ist das Zusammentreffen von Cholesterinerhöhung und Hypertonie bzw. Arteriosklerose beim **Diabetes mellitus** sehr häufig. Lipotrope Faktoren bei erhöhten Blutlipoiden in Kombination mit Arteriosklerose wurden bereits von *Eikermann* (51), *Thurnherr* (52), *Schröder und Ochel* (48), *Küchmeister und Mitarbeiter* (50) u. a. mit Erfolg angewendet. Die hier mit Lipotrat gemachten Beobachtungen bestätigen dies. Das gleiche wies *Rietti* (40) nach, während sich nach *Schettler* (39, 45) die Erwartungen, die man in die lipotropen Faktoren bei der Therapie der Arteriosklerose setzte, nicht erfüllten.

Als Beispiel eines diskontinuierlichen Abfalles der Serumcholesterinwerte sei der einzige hier beobachtete Fall einer

Tab. 1a: Cholesterinwerte (in mg%) der Diabetespatienten vor und nach der Behandlung mit Lipotrat

Lfd. Nr.	Pat.	Alter	Geschl.	Vor Behandlung: Gesamt-Cholesterin	Cholesterinester	freies Cholesterin	Nach Behandlung: Gesamt-Cholesterin	Cholesterinester	freies Cholesterin	Senkungsmodus	Verhalten nach Absetzen von Lipotrat	Abfall des Blutdruckes (RR) während der Behandlung
				Diabetespatienten								
1	B. P.	69	m	308	145	163	141	79	62	kontinuierlich nach 5 Dekaden	kontin. Anstieg nach 2½ Dekaden	von 120/80 auf 95/70
2	H. W.	66	m	247	106	141	154	75	79	kontinuierlich nach 5½ Dekaden	kontin. Anstieg in 2½ Dekaden	von 210/110 auf 165/80
3	F. M.	66	w	319	179	140	224	109	115	kontinuierlich nach 6½ Dekaden	geringer Wiederanstieg in 6½ Dekaden	170/100 gleichbleibend
4	G. R.	54	m	259	137	122	160	89	71	kontinuierlich nach 6½ Dekaden	Wiederanstieg nach 2 Dekaden	von 170/95 auf 120/95
5	S. Ch.	45	w	282	147	135	184	86	96	kontinuierlich nach 5 Dekaden	Wiederanstieg nach 9 Dekaden	130/100 gleichbleibend
6	P. E.	64	w	351	212	139	227	147	80	kontinuierlich nach 6 Dekaden	Wiederanstieg nach 4½ Dekaden	150/70 gleichbleibend
7	M. B.	69	m	405	222	183	244	150	94	während der ersten drei Wochen große Schwankungen, dann kontinuierlicher Abfall	Weiterer Abfall, langsamer Wiederanstieg	von 150/70 auf 110/70
8	H. A.	71	w	300	—	—	190	98	92	Abfall in 2 Dekaden. Trotz weiterer Medik. nach 1½ Dekaden Anstieg auf die Ausgangswerte	—	155/90 gleichbleibend
9	F. L.	57	w	305	167	138	238	148	90	kontinuierlich nach 1 Dekade	—	160/90 gleichbleibend
Durchschnittswerte (außer Fall 8)				309	164	145	196	110,4	85,9			
Senkung der Werte in %:							36	32	40,6			

Tab. 1b: Cholesterinwerte (in mg%) der Nicht-Diabetiker-Patienten vor und nach der Behandlung mit Lipotrat

Lfd. Nr.	Pat.	Alter	Geschl.	Vor Behandlung: Gesamt-Cholesterin	Cholesterinester	freies Cholesterin	Nach Behandlung: Gesamt-Cholesterin	Cholesterinester	freies Cholesterin	Senkungsmodus	Verhalten nach Absetzen von Lipotrat	Abfall des Blutdruckes (RR) während der Behandlung
				Essent. Lipoidosen								
10	Sch. O.	52	m	316	189	127	235	116	119	kontinuierlich nach 6 Dekaden	Wiederanstieg nach 7 Dekaden	von 140/80 auf 105/70
11	R. M.	23	m	293	127	166	138	86	52	kontinuierlich nach 4 Dekaden	Wiederanstieg nach 3 Dekaden	von 150/80 auf 115/80
12	K. H.	26	m	246	125	121	183	112	71	kontinuierlich nach 3 Dekaden	Wiederanstieg (Kontrolle erst nach 3 Mon.)	190/120 gleichbleibend
13	H. H.	77	w	340	180	160	267	127	140	kontinuierlich nach 2½ Dekaden	—	—
				Essent. Lipoidose mit Hautxanthomen								
14	B. W.	58	m	587	276	311	339	213	126	diskontinuierlicher Abfall nach 10 Dekaden. Trotz 7monatiger Medikation Wiederanstieg auf Gesamtwerte um 400	—	—
				Nierenpatienten								
15	M. K.	54	m	299	177	122	178	111	67	kontinuierlich nach 5 Dekaden	Wiederanstieg in 3 Dekaden	von 230/120 auf 185/110
16	A. W.	62	m	477	253	224	331	188	142	diskontinuierlich nach 9 Dekaden	Wiederanstieg in 7 Dekaden	von 210/140 auf 180/100
Durchschnittswerte:				365	186	177	238	136	102			
Senkung der Werte in %:							34,7	26,8	42			

idiopathischen Hyperlipämie mit sekundären Hautxanthomen gewählt (Abb. 2).

Die Abb. 2 zeigt das Verhalten des Serumcholesterins unter der Behandlung mit Lipotrat bei einer idiopathischen Hyperlipämie mit sekundären Hautxanthomen.

Wie aus der Abbildung 2 ersichtlich ist, fielen die Cholesterinwerte unter Lipotrat ab. — Ähnlich verhielten sich Krankheitsfälle von **essentieller Lipoidose.**

Klinisch gehören die idiopathischen Hyperlipämien in die Gruppe der Retentionshyperlipämien. Kennzeichnend

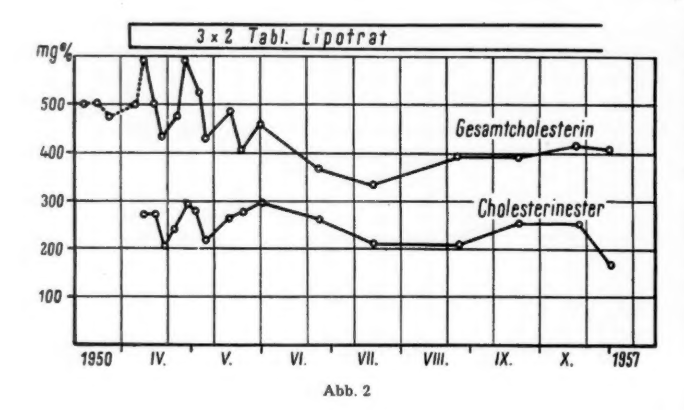


Abb. 2

für diese ist nach *Zöllner* (49), daß sie nicht auf kurzfristige fettarme Ernährung ansprechen, durch rigoros fettarme Diät im Verlauf von Wochen aber doch gesenkt werden können. Nach den hier aufgezeichneten Ergebnissen fallen die Blutlipoide unter lipotropen Faktoren nur zögernd ab, oftmals erst nach Monaten. Hinsichtlich des Patienten mit Xanthomen sei dabei an die Fälle von *Bazex* (43) und *Choay* (26) erinnert, die unter gleichen Bedingungen nicht nur einen Abfall des Serumcholesterins, sondern gleichzeitig eine Besserung der xanthomatösen Hautveränderungen beobachteten. Der hier behandelte Patient erhielt 7 Monate lang Lipotrat. Es kam nur zu geringgradigen Umlagerungen seiner ausgedehnten Hautxanthome, andererseits bildete sich aber die vergrößerte Leber von 5 auf 2 Querfingerbreite zurück.

Bei den **Nierenpatienten** ist hinsichtlich des Abfalles des Cholesterins ein unterschiedliches Verhalten zu beobachten. — Bei dem einen Patienten (Fall 15 der Tabelle 1b) verlief unter der Behandlung die Senkung des Cholesterins kontinuierlich und stellte sich wie in der Abb. 1 dar. Es bestand eine Eiweißausscheidung im Urin zwischen $1^1/_2$ und 4‰ und eine Einschränkung der Konzentration des Harns mit 1009 spez. Gew., während der Blutdruck von 230/120 im Verlauf der Behandlung auf 185/110 abfiel. Eine Erhöhung der harnpflichtigen Substanzen im Blut wurde weder vor noch während der Behandlung beobachtet. Bei dem zweiten Nierenpatienten (Fall 16 der Tabelle 1b) bestand eine arterielle Hypertonie mit einem Blutdruck von 210/140. Auf eine Mitbeteiligung der Nieren konnte aus dem hohen diastolischen Blutdruckwert, aus einem zeitweiligen Anstieg des Rest-N und einer ausgesprochenen Ödemneigung geschlossen werden. Unter der Behandlung stellte sich der Blutdruck auf Werte von RR 180/100 ein. — Das Serumcholesterin fiel entsprechend der Abb. 2 diskontinuierlich ab. Ähnlich verhielten sich die Lipoidnephrosen *Choays* (26), bei denen gegenregulatorische Cholesterinerhöhungen mittels Dosiserhöhung des lipotropen Pankreasfaktors überwunden und schließlich zu einem kontinuierlichen Abfall geführt wurden. Bei ausgeprägten Ödemen waren die Cholesterinwerte höher als bei guter Diurese.

Der Mechanismus der Fettstoffwechselstörung bei Nierenkrankheiten ist ungeklärt. *Frey* (53) kommt bei einem „Überblick über das Ganze" unter Berücksichtigung des diskrepanten Schrifttums zu dem Schluß, daß eine geschädigte Nierenfunktion offenbar zum Auftreten einer Hypercholesterinämie führt. Eine Hypothese von *Schrade* (8) ist bemerkenswert, die besagt, daß der Verlust von Eiweiß durch die Nieren zu einer Störung des normalen Lipoproteinverhältnisses führt. Dabei wird nach *Zöllner* (49) der kolloidosmotische Druck des Blutes vermindert und so die Fettdepots zur Fettabgabe angeregt. Dies mag für den ersten der beschriebenen Fälle zutreffen. Bei dem zweiten Fall wie auch bei den von *Derot* und Mitarb. (42) mit Lipocaic behandelten Lipoidnephrosen kann man eher eine weitere von *Zöllner* (49) vermutete Hypothese zur Erklärung der Hyperlipämie heranziehen, nach der grundsätzlich eine renale Kontrolle des Plasmafettspiegels bestehen soll. — Das unterschiedliche Verhalten des oben beschriebenen Senkungsmechanismus des Cholesterins unter Lipotrat läßt vermuten, daß blutosmotisch bedingte Hypercholesterinämien zuverlässiger gesenkt werden könnten als solche renaler Steuerung.

In einem normalen Serum verhalten sich die Cholesterinester zum freien Cholesterin wie 2 : 1. Die hier gefundenen Werte wiesen vor der Behandlung mit dem lipotropen Pankreasfaktor mit erhöhten Werten des freien Cholesterins gegenüber Estern ein pathologisches Verhalten auf.

Abb. 3: Die Abbildung 3 zeigt die Werte der einzelnen Cholesterinfraktionen vor Behandlung (A) und nach Behandlung (B) mit Lipotrat sowie die Wandlung des Quotienten Cholesterinester : freies Cholesterin.

In Abbildung 3 ist für alle Lipoidosen das Verhältnis freies Cholesterin : Ester gestört. — Der Quotient Cholesterinester : freies Cholesterin besserte sich bei den Diabetespatienten von 2 : 1,76 auf 2 : 1,55 und bei den übrigen von 2 : 1,86 auf 2 : 1,39. Möglicherweise ist die Relation bei den Diabetikern unter Lipotrat in einer unterschiedlichen Leberverfettung begründet, wie die obigen Tierversuche vermuten lassen.

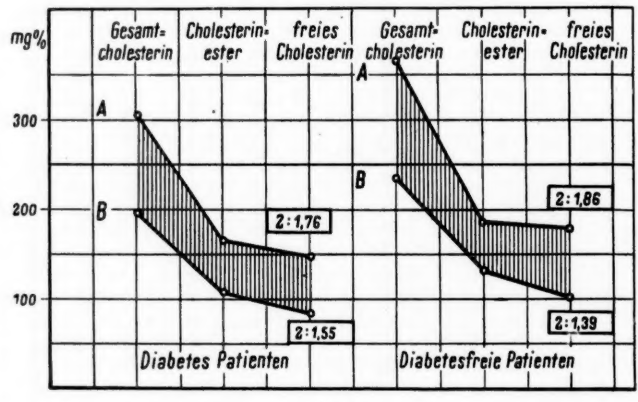


Abb. 3

Aus den subjektiven Angaben der Patienten kann man über den therapeutischen Gewinn des lipotropen Pankreasfaktors nicht viel entnehmen. Anfänglich klagten einzelne Patienten über Müdigkeit, andererseits besserten sich stenokardische Beschwerden. Patienten, bei denen der Blutdruck gesenkt werden konnte, fühlten sich subjektiv wohler. Soweit kein positiver Effekt verspürt wurde, mußte man die Patienten von der Notwendigkeit der Behandlung überzeugen.

Schrifttum: 1. Dragstedt, L. R.: J. Amer. Med. Ass., 114 (1940), S. 29. — 2. Santenoise, D., Brieu, Th. u. Stankoff, E.: C. R. Soc. Biol., Paris, 123 (1936), S. 559. — 3. Lombroso, U.: C. R. Soc. Biol., Paris, 56 (1904), S. 396. — 4. Dragstedt, L. R., van Prohaska, J. u. Harms, H. P.: Amer. J. Physiol., 117 (1936), S. 175. — 5. Naunyn, B.: Der Diabetes mellitus. Hölder, Wien (1906), S. 118. — 6. Leites, S. M.: Probl. Endokr. Gormonter. Moskva, H. 1 (1955), S. 71. — 7. Leites, S. M. u. Jakuschewa, T. S.: Probl. Endokr. Gormonter., Moskva, H. 3 (1955), S. 85. — 8. Schrade, W.: Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), S. 617. — 9. Penau, H. u. Simonnet, H.: J. Phys. Chem., 29 (1924), S. 162 u. 473. — 10. Hedon, E.: C. R. Soc. Biol., Paris, 90 (1924), S. 920. — 11. von Mering, J. u. Minkowski, O.: Arch. exp. Path. Pharmak., Leipzig, 26 (1890), S. 371. — 12. Entenmann, G., Chaikoff, I. u. Montgomery, M. L.: J. Biol. Chem., 155 (1944), S. 15. — 13. Best, C. H. u. Ridout, J. H.: Amer. J. Physiol., 122 (1938), S. 67. — 14. Joslin, E. P.: The Treatment of diabetes melitus. London (1924), S. 194. — 15. Lucas, C. C. u. Best, H. C.: Vitam. a. horm. 1. 1 (1943), S. 42. — 16. Chaikoff, I., Entenmann, C. u. Montgomery, M. L.: J. Biol. Chem., 160 (1945), S. 489. — 17. Jukes, Th. H.: Ann. Rev. Biochem., XVI (1947), S. 193. — 18. Schettler, G.: Symptomatische Lipämie bei Pankreatitis und Hämochromatose. Handb. inn. Med., VII/2, Springer, Berlin (1955), S. 724. — 19. Katsch u. Gülzow: Die Krankheiten der Bauchspeicheldrüse. Handb. inn. Med., III/2, Springer, Berlin (1953), S. 295. — 20. Bürger, M.: Einführung in die Pathologische Physiologie. Thieme, Leipzig (1949), S. 355. — 21. Stewart, C. D., Clark, D. E., Dragstedt, L. R. u. Becker, S. W.: J. Invest. Dermat., 2 (1939), S. 219. — 22. Rosenberg, D. H.: Amer. J. Dig. Dis., 5 (1938), S. 607. — 23. Gross, P. u. Kersten, B. M.: N. Y. St. J. Med., 50 (1950), S. 2683. — 24. Seliger, H.: Z. ges. inn. Med., 11 (1956), S. 1099. — 25. Brun, P., Dam, H. u. Schilling, K.: Acta physiol. scand., 20 (1950), 4, S. 319. (Zit. n. Fehlhauer: Materia Medica Nordmark, VIII/3 [1956], S. 116.) — 26. Choay, H.: Le principe lipocaique pancreatique — ses applications therapeutiques. These Dr. Medecine, Nr. 1231, Paris (1951). — 27. Bruck, G. u. Kirnberger, E. J.: Materia Medica Nordmark, VIII/4 (1956), S. 179. — 28. Thannhauser, S. J.: Ärztl. Forsch., 2 (1948), S. 295. — 29. Lombroso, U.: Arch. exp. Path. Pharmak., 56 (1907), S. 357. — 30. Gräfe, E. u. Kühnau, J.: Krankheiten des Kohlehydrat-Stoffwechsels. Hdb. inn. Med., VII/2, Springer, Berlin (1955). — 31. Santenoise, D., Brieu, T., Fuchs, G., Louyot, P. u. Vidacovitch, M.: Rev. franç. Endocr. (1931), IX (4), S. 259. — 32. Caroli, J. u. Eteve, J.: Sem. hôp., Paris, 24 (1948), S. 850. — 33. Sendrail, M. u. Bazex, A.: Paris méd., 34 (1944), S. 245. — 34. Dies.: Rev. Foie., 5 (1946), S. 1. — 35. Dies.: Sem. hôp., Paris, 25 (1949), S. 730. — 36. Grayzel, H. G. u. Radwin, L. S.: Amer. J. Dis. Child., 56 (1938), S. 22. — 37. Bertram: Die Zuckerkrankheit. Thieme, Leipzig (1953). — 38. Dieke, M.: Dtsch. Gesundh.-Wes., 10 (1955), S. 93. — 39. Schettler, G.: Ergebn. inn. Med., 6 (1955), S. 279. — 40. Rietti, F.: J. Thérap. frç. Paris Octobre (1948). — 41. Reicher, K.: Zur Kenntnis des Fett- und Lipoidstoffwechsels. Verh. dtsch. Kongr. inn. Med., Wiesbaden, 28 (1911), S. 327. — 42. Derot, M., Goury-Laffont, M. u. Coll.: Bull. Soc. méd. hôp., Paris, 67 (1951), S. 161. — 43. Bazex, A.: Bull. Soc. franç. Derm. Syph., 55 (1948), S. 279. — 44. Gofmann, J. W. et al.: Circulation, 14/2 (1956), S. 691. — 45. Schettler, G.:

Therapiewoche, 7 (1956), S. 106. — 46. Raynaud, R., D'Eshougnes u. Pasquet, P.: Algérie méd., Fevrier (1952). — 47. Raynaud, R. u. D'Eshougnes, R.: Rev. méd. Franç., No. 7 (1956). — 48. Schröder, H. u. Ochel, H. W.: Dtsch. Med. J., 7 (1956), S. 606. — 49. Zöllner, N.: Stoffwechsel der Neutralfette und Fettsäuren. In „Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten". Thieme, Stuttgart (1957), S. 599. — 50. Küchmeister, H., Goldeck, H. u. Hammers, H.: Med. Klin., 51 (1956), II, S. 1455. — 51. Eikermann, H.: Fortschr. Med., 74 (1956), S. 381. — 52. Thurnherr, A.: Therapiewoche, 7 (1956), S. 116. — 53. Frey, W.: Die hämatogenen Nierenerkrankungen. Hdb. inn. Med., VIII (Nieren- u. ableit. Harnwege), Springer, Berlin (1951), S. 386.

Den Nordmark-Werken GMBH., Uetersen (Holstein), bin ich für die freundliche Überlassung von Versuchsmengen des lipotropen Pankreasfaktors, der E. Merck AG, Darmstadt, für die Bereitstellung von Digitonin zu Dank verpflichtet. — Besonders danke ich Frl. Elfriede Fischer für die Durchführung der Cholesterinbestimmungen.

Anschr. d. Verf.: Oberarzt Dr. med. P. Fischer, Med.-poliklin. Institut, Leipzig C 1, Härtelstr. 16—18.

DK 616.153.915/.922 - 085

NEUE PRÄPARATE

Aus der Werksärztlichen Abteilung der Phoenix-Gummiwerke Aktiengesellschaft, Hamburg-Harburg (Leiter: Dr. med. *P. Hansen*)

Erfahrungen mit Atarax bei Berufstätigen im Großbetrieb

von H. RIETH und P. HANSEN

Zusammenfassung: Es wird über Erfahrungen mit dem Ataraktikum „Atarax" berichtet, das sich in einem Großbetrieb bewährte. Erregungs- und Spannungszustände nach Unfällen konnten aufgefangen oder erheblich gemildert werden. Störungen des affektiven Verhaltens und emotionale Spannungen, die zu „menschlichem Versagen", erhöhter Unfallgefahr und sinkender Leistung führen, stellen ebenfalls eine Indikation für Atarax dar.
Die Wiederherstellung des vegetativen und psychischen Gleichgewichtes wirkte sich nach unseren Erfahrungen in mehr als 100 Fällen günstig aus.
Eine längerdauernde Behandlung krankhafter Zustände lag nicht in unserem Aufgabenbereich; vielmehr befaßten wir uns mit ersten Hilfsmaßnahmen auch bei psychischen Traumen und einer Reihe von schwer faßbaren Beschwerden im „Niemandsland zwischen Gesundheit und Krankheit".

Summary: Favourable experiences in a large factory with the ataractic "atarax" are reported upon. States of excitation and of tension following accidents could be counteracted or considerably assuaged. Further indications for therapy with atarax are disorders of emotional behaviour and emotional tensions. These conditions lead to a feeling of human failure, increased danger of accidents, and diminished efficiency
According to our experiences, the re-establishment of vegetative and psychic equilibrium showed a favourable influence in over 100 cases. It was not our intention to carry out long-lasting therapy of pathological conditions. Our main object was to evaluate the application of first-aid measures also in psychic traumas and in a group of complaints which are difficult to recognize in the "no-man's-land" between health and disease.

Zu Beginn dieses Erfahrungsberichtes mögen einige Worte erläutern, wieso gerade aus der Sicht des Werksarztes die Wirkung eines Ataraktikums beurteilt werden kann. Der Werksarzt muß sich jederzeit darüber im klaren sein, daß er nicht eine Art Poliklinik oder Ambulatorium einrichten kann, ohne seinem eigentlichen Aufgabengebiet, der prophylaktischen Medizin, entfremdet zu werden. Zu einer exakten Prüfung eines Arzneimittels fehlen ihm die Mittel der Klinik und das geeignete Krankengut. Wir kann er überhaupt Erfahrungen sammeln?

Betrachtet man den Werksarzt mit den Augen der Werksangehörigen, so ist er Helfer in vielen kleinen und großen Nöten. Sie kennen ihn zum Teil schon seit der Einstellungsuntersuchung, er hilft ihnen den richtigen Arbeitsplatz finden, leistet ihnen Erste Hilfe bei Unfällen, hat ein offenes Ohr für ihre Sorgen und Ängste und ist bemüht, Spannungen auszugleichen. In unserer Zeit, die die Arbeitsmedizin als Notwendigkeit erkannte, nimmt der Werksarzt eine Sonderstellung ein. Seine genaue Kenntnis der betrieblichen Gegebenheiten ist vergleichbar mit dem Wissen des Hausarztes um die Einflüsse des häuslichen Milieus. Im Großbetrieb, mit seiner Vielzahl verschiedenartigster Arbeitsplätze, braucht der Werktätige eine sachverständige Führung, Beratung und Betreuung zur Erhaltung seiner Gesundheit und Arbeitskraft.

Die Tätigkeit am Fließband, die Arbeit in Staub und Hitze, Tempo und Rhythmus stellen hohe Anforderungen und können zu erhöhtem Verschleiß der Arbeitskraft führen. Kommen nun noch seelische Spannungen hinzu, Übererregbarkeit, Ängste, Sorgen und Aufregungen, Unausgeglichenheit und innere Unruhe, dann kann ein Maß an Belastung erreicht werden, dem der einzelne nicht mehr gewachsen ist.

Kummer und Verdruß sind keine Störungen, deretwegen man im allgemeinen einen Arzt aufsucht. Zwischen dem Gefühl völliger Gesundheit und einer manifesten Erkrankung gibt es viele Möglichkeiten des Mißempfindens, die die Arbeitsfreude merklich beeinträchtigen. Entweder sinkt die Arbeitsleistung oder es bedarf besonderer Anstrengung und damit eines erhöhten Kräfteverbrauchs, um das Arbeitstempo mitzuhalten. Seit langem wissen wir aus Gesprächen mit Werksangehörigen verschiedener Abteilungen, daß nicht selten sowohl persönliche wie auch häusliche Spannungen sich im Betrieb auswirken. Hat der Werksarzt das Vertrauen seiner Werksangehörigen gewonnen, dann erfährt er darüber im zwanglosen Gespräch anläßlich seiner Rundgänge durchs Werk mehr, als der Patient in der Sprechstunde dem Arzt zu sagen wagt. Eine solche offene Aussprache, im norddeutschen Raum vielfach in einer recht unverblümten Ausdrucksweise, ist in ihrer Ehrlichkeit gerade für die Beurteilung einer Arzneiwirkung oft von großem Wert.

Wir entschlossen uns daher, in einer Reihe von Fällen, in denen es noch nicht zu faßbaren Krankheitserscheinungen ernsterer Natur gekommen war, nach einem Ataraktikum Ausschau zu halten, um auch denen zu helfen, die solcher „Lappalien" wegen den zunächst von uns vorgeschlagenen Weg zu ihrem Hausarzt entrüstet ablehnten. Es ist überhaupt

schwer, einen Patienten, der wegen einer Kleinigkeit mit seinem Werksarzt spricht, dazu zu bringen, sich einen Krankenschein zu holen, auf einige Stunden Freizeit zu verzichten und einen Arzt zu konsultieren. Gerade die Anständigen unter unserer werktätigen Bevölkerung sind vielfach der Auffassung, daß sie mit ihren relativ geringfügigen Beschwerden noch nicht krank genug seien, um einen Krankenschein zu holen; nicht selten äußerten unsere Mitarbeiter, mit solchen Kleinigkeiten möchten sie ihrem überlasteten Hausarzt nicht die Zeit stehlen.

Es ist ein ebenso wichtiges wie schwieriges soziales und ärztliches Problem, krankheitsvorbeugend zu wirken. Der Hausarzt alter Art, der noch eine enge Verbindung mit den von ihm betreuten Familien hatte, konnte Krankheiten „kommen" sehen und rechtzeitig vorbeugen. Dem Werksarzt, der in seinen Betrieb hineingewachsen ist, ergeht es heute ähnlich. Er sieht, wie eine leicht erregbare, ängstlich gespannte Arbeiterin am Fließband in erhöhtem Maße unfallgefährdet ist. Er weiß von Schwerstarbeitern, die nach Beendigung der Nachtschicht in ein unruhiges Zuhause kommen, mitten im Verkehrslärm der Großstadt bei Tag schlafen sollen, während sich das Familienleben in denselben Räumen abspielen muß. Gereiztheit, Verärgerung und Aufregung sind keine guten Ruhekissen. Es bedarf keiner besonderen Betonung, daß eine Überwindung dieser Faktoren der Gesundheit zugute kommt, während eine Nichtbeachtung die Arbeitskraft schwächt und krankheits- sowie unfallanfälliger macht.

Zur Behandlung derartiger Zustände stand uns bislang ein geeignetes Pharmakon nicht zur Verfügung. Die herkömmlichen Sedativa haben uns nie voll befriedigen können. Auf der Suche nach etwas Geeignetem wurden wir bei Durchsicht der Literatur auf **Atarax** aufmerksam.

Ende führte ausgedehnte klinische Untersuchungen durch und stellte als besonders bemerkenswert heraus, daß er bei Atarax weniger Nebenwirkungen sah als bei anderen „Tranquilizern".

Coirauld, Schuller und *Perier* empfehlen Atarax als „Psychosedativum" für die Allgemeinpraxis. Da es sehr gut verträglich ist und weniger schläfrig macht als sonst übliche Arzneimittel, kann es besonders gut für die ambulante Behandlung verwendet werden, ohne daß unerwünschte Nebenwirkungen riskiert werden.

Settel behandelte 30 Patienten, die über Angst- und Spannungszustände klagten, und sah bei 21 davon sehr gute Erfolge. Er hebt hervor, daß vor allem die persönliche Verantwortlichkeit voll erhalten bleibt und auch die normale Reaktionsfähigkeit nicht verlangsamt wird.

Die „Erhaltung der normalen Reaktionsfähigkeit" erschien uns besonders wichtig für die Anwendung des Medikamentes bei Werktätigen.

Nach den Angaben der Hersteller handelt es sich um 1-p-Chlorbenzhydryl-4-2-(2-hydroxyäthoxy)-äthyl-diäthylendiamin; es unterscheidet sich chemisch grundsätzlich von anderen „Tranquilizern". Die veröffentlichten klinischen Berichte, wie auch die uns zugänglich gemachten pharmakologischen Prüfungen, ließen uns das Präparat für die Anwendung im Bereich des Werksarztes besonders geeignet erscheinen. In einem Großbetrieb mit seiner besonderen Atmosphäre würden sich Gerüchte über unangenehme oder gar schädliche Nebenwirkungen wie ein Lauffeuer ausbreiten, das Gegenteil der beabsichtigten Wirkung hervorrufen und den Werksarzt trotz seiner Bemühungen um die Gesunderhaltung der Belegschaft diskriminieren. Andererseits sprechen sich günstige Erfahrungen ebenfalls herum, so daß ängstliche Mitarbeiter ihre anfängliche Scheu überwinden. Insgesamt kam es uns darauf an, ein Mittel zu finden, mit dem sich bei psychischen Traumen und emotionalen Spannungen eine Art Erste Hilfe leisten läßt, ein Mittel, welches Störungen abfangen kann, bevor diese sich zu Krankheiten entwickeln, die eine längere ärztliche Behandlung notwendig machen.

Eigene Erfahrungen:

Unsere im Werk durchgeführten Untersuchungen ließen uns bald erkennen, wie schwierig es ist, die **Indikationsbereiche** klar abzugrenzen *(Sargeant)*. Der Werksarzt sieht in erster Linie die noch Arbeitsfähigen, die in ihrer Leistung aber durch Störungen verschiedener Art erheblich beeinträchtigt sein können. Nicht selten trifft er Arbeiter, die sich gegen das „Kranksein" wehren, besonders wenn es sich nicht um „organische", seinem Verständnis zugängige Krankheiten handelt, sondern um funktionelle Störungen des psychischen Bereichs, die in der landläufigen Auffassung vielfach noch mit einem Odium behaftet sind. Erst im Verlauf unserer Untersuchungen wurde manch einem klar, daß bei Störungen des psychischen Verhaltens ein Medikament Hilfe bringen kann. Anfangs beschränkten wir uns deshalb auf Unfallverletzte, die sich in einem hochgradigen **Erregungszustand** befanden, und sahen hier bei einer Dosis von 20—50 mg Atarax einen deutlichen Beruhigungseffekt.

Bevor uns Atarax zur Verfügung stand, war es vorgekommen, daß anläßlich eines schweren Betriebsunfalles (fast vollständiger Oberarmabriß) nicht nur der Verletzte ausfiel, sondern die gesamte Werkstatt infolge des psychischen Traumas die Arbeit einstellte.

Als Folge von Verletzungen und Unfällen sehen wir bisweilen eine psychische Anfälligkeit, besonders dann, wenn eine Erwerbsminderung bestehen geblieben ist oder Entstellungen eingetreten sind. Der Werksarzt hat ein besonderes Augenmerk auf die im Werk beschäftigten **Schwerbeschädigten,** sucht für sie die geeigneten Arbeitsplätze und überwacht ihren Einsatz. Der hierdurch zustande kommende enge Kontakt bringt es mit sich, daß diese Personengruppe zum Teil sehr intime Sorgen, wie Eheschwierigkeiten und Minderwertigkeitsempfindungen, die sonst meist verschwiegen werden, dem Werksarzt anvertraut und um Hilfe bittet. Hier erwies sich Atarax in der Dosierung von morgens und mittags je 10 mg und abends 25 mg als wertvolle Unterstützung der durch das ärztliche Gespräch eingeleiteten Klärung der Konfliktsituation.

Ein Oberschenkelamputierter mit nicht prothesereifem Stumpf fühlte sich ausgeschlossen, wenn seine Arbeitskameraden Vergnügen nachgingen oder seine Frau ihn bewog, am gesellschatflichen Leben teilzunehmen. Während er sich früher bei diesen Anlässen sehr unglücklich fühlte und zu einer gewissen Menschenscheu neigte, fühlte er sich freier und leistungsfähiger, sobald durch Atarax erst einmal der circulus vitiosus unterbrochen war. Eine fortdauernde, regelmäßige Anwendung erwies sich nicht als notwendig.

Die mit dem Verlust eines Angehörigen verbundene **psychische Belastung** erwies sich uns in einigen Fällen als weitere Indikation für Atarax, da Kummer und Verzweiflung die Aufmerksamkeit am Arbeitsplatz beeinträchtigten und die Sorge um die eigene Gesundheit nachläßt.

Die in unserem Werk beschäftigten Frauen bilden die größte Gruppe in unserer Statistik. Am häufigsten waren Reizbarkeit, Übererregbarkeit und Verspannungen infolge der unter Umständen schwer tragbaren Doppelbelastung in Familie und Betrieb. Zahlreich waren auch die Fälle, in denen Frauen wegen prämenstrueller Beschwerden ein Analgetikum verlangten und früher auch erhalten haben. Diese Beschwerden, auch der typische prämenstruelle Kopfschmerz, sprachen auf Atarax viel besser an als auf das Analgetikum.

Eine andere, aber unvermeidbare Belastung ist der Schichtwechsel, der sich in der Großstadt mit ihrer Überfülle an optischen und akustischen Reizen besonders ungünstig auswirkt. Der wöchentliche Schichtwechsel führt bei vielen Werktätigen zu **Schlafstörungen** in den ersten Tagen nach dem Übergang auf die Nachtschicht. Wir gaben die Anweisung, bei Verlassen des Werkes 25 mg Atarax einzunehmen und nochmals die gleiche Dosis zu Hause kurz vor Beginn der Bettruhe. Auffallend war, daß die Dosis von 50 mg zwar den Eintritt des Tagschlafes förderte, jedoch keine Benommenheit nach dem Erwachen zur Folge hatte.

Akkordarbeit bei gesteigertem Leistungswillen kann übermäßige Spannung und Unausgeglichenheit zur Folge haben, die sich besonders dann zeigen, wenn ein Arbeitsplatzwechsel notwendig ist. Wir sahen oft, daß Neulinge bestrebt waren, die Anlernzeit abzukürzen, um schnell

in den Genuß der Akkordprämien zu kommen. Derart überstürztes Arbeiten erhöht die Unfallgefahr und kann sich qualitätsmindernd auswirken. Das Bewußtsein, vielleicht zu versagen, quälte gerade diejenigen, die sich später als vorzügliche Mitarbeiter bewährten. In solchen Fällen half Atarax die Umstellungsschwierigkeiten überwinden. Zusätzliche Belastungen, wie der Besuch von weiterbildenden Kursen (Ingenieurschule, Refakurse, Fahrschule) waren gelegentlich eine Indikation für dieses Ataraktikum, insbesondere wenn Prüfungen bevorstanden.

Da ein Betrieb der Gummiindustrie zwangsläufig mit einer Vielzahl von Chemikalien arbeitet, kommt es hin und wieder zu Hauterscheinungen, bei denen 2 Fragen auftauchen:

1. Handelt es sich um arbeitsplatzbedingte Hautreizungen?
2. Welche sofortige Hilfeleistung ist erfolgversprechend?

Belegschaftsmitglieder mit plötzlich aufgetretenen, stark **juckenden Dermatitiden** verlangten eine sofortige Linderung, um vorerst am Arbeitsplatz die Schicht beenden zu können. Neben der zweckmäßigen Versorgung der Haut gaben wir 20—40 mg Atarax und hatten einen ähnlich günstigen Eindruck wie *Robinson und Robinson*. War eine weitere Behandlung notwendig, so erfolgte diese natürlich durch die Haus- und Fachärzte.

Nebenwirkungen haben wir in mehr als 100 Fällen bisher nicht beobachtet. Die Frage einer eventuellen Gewöhnung konnten wir im Rahmen unserer ersten Hilfsmaßnahmen nicht prüfen.

Schrifttum: 1. Bayart, J.: Intern. Kongr. Pädiatr. Kopenhagen, Juli (1956). — 2. Bozza, M. u. Ghezzi, R.: Minerva Anest. (Torino), 22 (1956), Nr. 9. — 3. Coirauld, R., Schuller, E. u. Perier, M.: Presse méd. (1956), S. 2239. — 4. Duhamel, G.: Sem. Hôp. Paris, 31 (1955), S. 4025. — 5. Ende, M.: Virginia med. Monthly, im Druck. — 6. Fabing, H. D.: J. Amer. med. Ass., 158 (1955), S. 1461. — 7. Farah, L.: Int. Rec. Med., 169 (1956), S. 280. — 8. Gair, D. S. u. Ducey, J.: Arch. intern. Med., 85 (1950), S. 285. — 9. Janke: Fortschr. Med., 75 (1957), Nr. 18. — 10. Klein, O.: Med. Klin., 38 (1957), S. 1668—1669. — 11. Poni, A.: Minerva Anest. (Torino), 22 (1956), Nr. 9. — 12. Robinson, H. M. jr. u. Robinson, R. C.: J. Amer. med. Ass., 161 (1956), S. 604. — 13. Schicker, H.: im Druck. — 14. Settel, E.: im Druck. — 15. Shalowitz, M.: Geriatrics, 11 (1956), S. 312.

Anschr. d. Verff.: Dr. med. H. H. Rieth und Dr. med. P. Hansen, Hamburg-Wandsbek, Oktaviostr. 24.

DK 616.891 - 085 Atarax

Aus der Universitäts-Frauenklinik Leipzig (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Dr. h. c. Dr. h. c. *R. Schröder*)

Über Ursachen und Cortigarant-Therapie der allgemeinen Strahlenwirkung während der fraktionierten Röntgenbestrahlung von Frauen mit fortgeschrittenen Genitalkarzinomen

von A. WÜRTERLE

Zusammenfassung: Nach einer Erörterung der Zusammenhänge der allgemeinen Strahlenwirkung (Röntgenkater) mit der Nebennierenrindenfunktion werden Ergebnisse eigener Untersuchungen über die Nebennierenrindenfunktion während der fraktionierten Röntgenbestrahlung von Frauen mit fortgeschrittenen Genitalkarzinomen mitgeteilt. Es konnte festgestellt werden, daß es während der Röntgenbestrahlung bei einem nicht unerheblichen Teil der Patientinnen zu einer relativen NNR-Insuffizienz kommt, die aber nicht immer mit dem Auftreten der allgemeinen Strahlenwirkung parallel verläuft. Die Verabreichung eines lipoiden Nebennierenrindenextraktes in öliger Lösung oder als Suppositorien (Cortigarant® Hormon-Chemie München) zeigte in 52 von 64 Fällen einen günstigen Einfluß auf die Beschwerden und einen guten substitutiven Effekt für die insuffizient gewordene Nebennierenrinde.

Summary: After discussing the connections between the general effect of irradiation (radiation hangover) and the function of the adrenal cortex, the author reports on results of own investigations performed during fractionated radiotherapy of women with advanced cancer of the genital organs. It was noted that in a considerable number of patients radiotherapy results in a relative insufficiency of the adrenal cortex which, however, does not always run parallel to the occurrence of the general effect of irradiation. The administration of a lipoid extract of the adrenal cortex in oily solution or given as suppositories (cortigarant®, Hormon-Chemie München) showed in 52 out of 64 cases a favourable effect on the complaints. A favourable substitutional effect for the insufficient adrenal cortex was noted.

Die Symptome der „allgemeinen Strahlenwirkung", wie man mit *Hofmann, Kepp, Oehlert und Vasterling* (10) den sogenannten Strahlenkater bezeichnen sollte, sind in der Klinik der Strahlentherapie gut bekannt. Die Vielfalt der Erscheinungen läßt vermuten, daß es sich dabei um einen Vorgang sehr komplexer Natur handelt, zu dessen Klärung viel gearbeitet worden ist.

Als ein wesentliches Moment wird für das Zustandekommen der Symptome der allgemeinen Strahlenwirkung das strahlenbedingte Entstehen toxischer Eiweißzerfallsprodukte angesehen (*Holthusen* [11], *H. Meyer* [27], *Kepp* [14, 15] *u. a.*). Die zahlreichen Arbeiten, welche sich mit Untersuchungen zur Ätiologie der Strahlenintoxikation befaßt haben, zeigen jedoch, wie groß die Mannigfaltigkeit der strahleninduzierten Sekundärveränderungen ist und daß neben der Eiweißtoxikose auch Störungen des Elektrolythaushaltes, des Intermediärstoffwechsels, des vegetativen Nervensystems, des hämopoetischen Systems und vor allem auch in der Funktion der Nebennierenrinde (NNR) ursächlich beteiligt sind. Eine besondere Rolle scheint in diesem Zusammenhang dem Histamin bzw. histaminähnlichen Substanzen zuzukommen, da zwischen der Histaminwirkung und der Strahlenwirkung ein weitgehender Parallelismus besteht, worauf besonders *Hofmann, Kepp, Oehlert und Vasterling* (10) hingewiesen haben, welche bei Untersuchung zur Strahlenschutzwirkung des Zysteins, einer Substanz, die in jüngster Zeit in der Frage eines biologischen Strahlenschutzes besonders aktuell geworden ist, eine gute Übereinstimmung im günstigen Einfluß des Zysteins auf die Letaldosis des Histamins und die Überlebensrate röntgenganzbestrahlter Tiere fanden. Außerdem stellten *Hofmann und Mitarb.* (10) in ihren Untersuchungen eine weitgehende Übereinstimmung mit den Phasen des allgemeinen Adaptationssyndroms nach *Selye* (36) fest und unterstreichen damit die Bedeutung der NNR für die Reaktion des Organismus im Strahlengeschehen, wofür bereits von *Langendorff und Mitarbeitern* (17, 18, 19), *Lorenz* (22), *Tonutti und Mitarbeitern* (39), *Hornykiewytsch* (12) *u. a.* experimentelle Ergebnisse vorgelegt worden sind. So fanden *Langendorff und Lorenz* (17) in tierexperimentellen Untersuchungen bei Körperteilbestrahlung histologische Veränderungen an der NNR, die eine weitgehende Übereinstimmung mit dem histologischen Bild der NNR während der allgemeinen Anpassungsreaktion im Sinne *Selyes* aufwiesen. Sie schließen daraus, daß durch eine lokale Röntgenbestrahlung des Körpers nicht nur die direkte Wirkung am Orte der Bestrahlung von Bedeutung ist, sondern daß stets auch Anpassungsvorgänge im System Hypophyse-Nebennierenrinde dadurch

ausgelöst werden. Auch *Hornykiewytsch* (12) sowie *Holmann und Mitarbeiter* (10) berichten über gleichsinnige Untersuchungsergebnisse und schließen daraus auf eine bedeutsame Rolle der NNR für die Abwehr der allgemeinen Strahlenschädigung. *Tonutti und Mitarbeiter* (39) konnten die „Stressor"-Funktion energiereicher Strahlen im Tierexperiment nachweisen. *Lorenz* (20) sowie *Langendorff und Mitarbeiter* (18) erzielten eine Erhöhung der Überlebensrate ganzbestrahlter Tiere, wenn sie unmittelbar nach der Bestrahlung Nebennierengewebe oder Nebennierenextrakte implantierten. Durch Bleiabdeckung der Nebennierenregion während der Ganzkörperbestrahlung beobachtete *Edelmann* (6) eine Erhöhung der Überlebensrate der Versuchstiere, während *Lorenz* (20, 21) nach Ganzkörperbestrahlung adrenalektomierter Versuchstiere eine beträchtliche Verkürzung der Überlebensdauer im Vergleich zur Kontrollserie feststellen konnte, und eine Erhöhung der Überlebensrate, wenn er den Versuchstieren unmittelbar nach der Bestrahlung Nebennieren oder Cortisonkristalle implantierte. Durch zusätzliche Belastungen der NNR-Funktion mittels Kältestress erzielte *Kimeldorf* (16) eine Verstärkung der Folgen einer vorausgegangenen Ganzkörperbestrahlung im Tierversuch, woraus geschlossen werden kann, daß auch die Reaktionslage der NNR im Ablauf der durch die Bestrahlung ausgelösten Vorgänge von Bedeutung sein dürfte. Die hier zitierten tierexperimentellen Untersuchungsergebnisse zeigen, daß zwischen dem Bestrahlungseffekt und der NNR-Funktion enge Relationen bestehen, und daß eine zusätzliche Belastung der NNR die Strahlenwirkung verstärken kann und eine Entlastung der NNR durch substitutive Hormonverabreichung die Strahlenallgemeinwirkung vermindern kann. Auch in der Klinik der Strahlentherapie hat sich die Verabreichung von Nebennierenrindenhormonen zur Behandlung der allgemeinen Strahlenwirkung von gutem Wert erwiesen (*Becker und Mitarbeiter* [2, 3], *Ellinger* [7], *Heinelt* [9], *Métreau* [26], *Nicolov* [29], *Porter* [32], *Weichert* [40], *Würterle* [43] *u. a.*).

Diese Therapie erscheint deshalb gerechtfertigt, weil zwischen dem klinischen Bild der NNR-Insuffizienz und der Symptomatik der allgemeinen Strahlenwirkung eine weitgehende Übereinstimmung besteht (*Thaddea* [38], *Kappert* [13]) und Befunde vorgelegt werden konnten, die zeigen, daß bei Tumorkranken die NNR ebenso wie bei anderen konsumierenden Erkrankungen bereits in hohem Maße durch die Krankheit belastet ist (*Anton* [1], *Nyiri und Kostya* [30], *Perlman* [31], *Puck und Mitarb.* [33], *Sas und Rapcsák* [34], *Sievert und Puck* [37], *Würterle* [42]). Im Zusammenhang mit Untersuchungen der NNR-Funktion während der Röntgenbestrahlung untersuchten *Maurer* (23) sowie *Maurer und Pfeiffer* (24) die Ausscheidung der 17-Ketosteroide (17-KS) und stellten fest, daß durch die fraktionierte Röntgentiefenbestrahlung die Harnausscheidung der 17-KS beim Menschen nicht gestört wird, in einigen Fällen beobachteten sie jedoch eine Tendenz zum Absinken. In tierexperimentellen Untersuchungen fanden *Maurer und Mense* (25) jedoch fast regelmäßig nach der Bestrahlung einen Abfall der 17-KS-Ausscheidung. *Cartei und Lischi* (5) beobachteten während der Röntgenbestrahlung anfangs eine Erhöhung der 17-KS-Ausscheidung und im weiteren Verlauf einen Abfall. *Porter* (32) beobachtete während der Strahlentherapie Veränderungen der 17-KS-Ausscheidung und der Eosinophilen, wenn gleichzeitig Katererscheinungen bestanden, jedoch eine unveränderte 17-KS-Ausscheidung, wenn Katererscheinungen fehlten. *Schlungbaum* (35) konnte bei Untersuchungen der 17-KS-Ausscheidung von 7 Geschwulstkranken während der Röntgenbestrahlung keine nennenswerten Veränderungen feststellen. Die Ausscheidungsgrößen zeigten jedoch erhebliche Schwankungen.

In eigenen Untersuchungen der 17-KS-Ausscheidung während der fraktionierten Röntgenbestrahlung von Frauen mit fortgeschrittenen Genitalkarzinomen beobachteten wir in Fällen mit starken Strahlenallgemeinreaktionen anfangs eine geringfügige Ausscheidungserhöhung und einen beträchtlichen Abfall mit Zunahme der Dauer und Dosis der Bestrahlung. Bei Frauen ohne nennenswerte Allgemeinreaktionen kam es nach anfänglichem Anstieg der 17-KS-Ausscheidung zunächst zu einem Abfall, dann aber zu einem Wiederanstieg gegen Ende der Bestrahlungszeit auf die Ausgangswerte zu Beginn der Bestrahlung. Als Beispiele für diese Untersuchungen, über die wir bereits anderenorts berichtet haben (*Würterle* [43]), führen wir die Abb. 1 und 2 an.

Diese Befunde deuteten wir als Ausdruck der Anpassungsvorgänge der NNR auf das Stressereignis der Bestrahlungen, wobei es im günstigen Fall zur Kompensation kommt, aber zu Insuffizienzerscheinungen, wenn die NNR den Anpassungs-

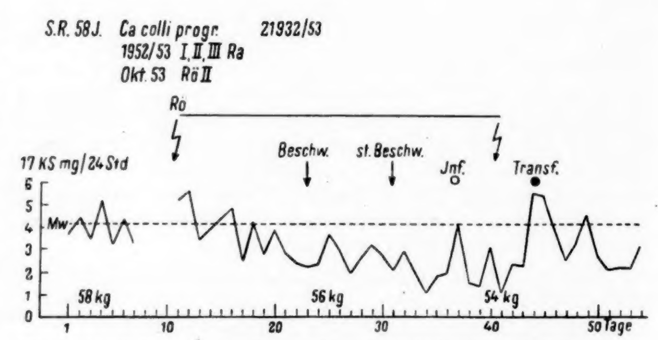


Abb. 1: Ausscheidung der 17-Ketosteroide während der fraktionierten Röntgenbestrahlung einer Patientin mit progressivem Genitalkarzinom und gleichzeitigem Bestehen einer starken allgemeinen Strahlenwirkung.

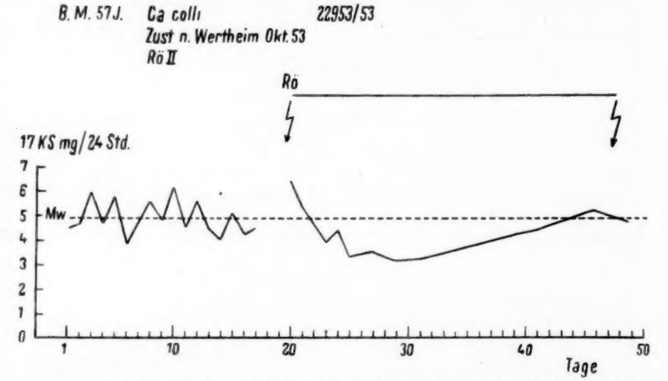


Abb. 2: Ausscheidung der 17-Ketosteroide während der fraktionierten Röntgenbestrahlung einer Patientin ohne nennenswerte Strahlenallgemeinwirkung. Nachbestrahlung nach vorausgegangener Wertheimscher Operation.

vorgängen nicht mehr genügen kann. Bei Untersuchungen der Eosinophilenreaktion mittels Adrenalin (ACTH stand uns damals nicht zur Verfügung) vor, während und nach der fraktionierten Röntgenbestrahlung von Frauen mit Genitalkarzinomen fanden wir (mit *Beyer* [4]) in 8 von 52 Fällen bereits vor der Bestrahlung einen Abfall der Eosinophilen von weniger als 50%. Die Untersuchung am 14. Bestrahlungstag ergab bei 30 Frauen einen pathologischen Ausfall des Tests, und auch noch nach Beendigung der Bestrahlung war der Ausfall des Tests bei 30 Frauen pathologisch. Für die Bewertung ist hervorzuheben, daß mit geringen Ausnahmen die Patientinnen mit pathologischem Testausfall auch bei den weiteren Untersuchungen in gleicher Weise reagierten. Nur in einem Fall war der anfangs pathologische Test in der Mitte und am Ende der Bestrahlung normal, in einem zweiten Fall erst am Ende der Bestrahlungszeit, ebenso hatten vier Frauen mit pathologischem Test am 14. Bestrahlungstag unmittelbar nach Beendigung der Bestrahlung wieder einen normalen Eosinophilentest. In der Mehrzahl der Fälle stimmt der Ausfall des Testes mit dem klinischen Bild überein, wir beobachteten jedoch auch bei Frauen mit starken Allgemeinreaktionen normale Testergebnisse und umgekehrt. Im gleichen Zusammenhang prüften wir (mit *Meyer* [28]) den Ausfall des *Robinson-Power-Kepler*-Tests mit gleicher Versuchsanordnung und konnten auch damit bei einem Teil der Patientinnen Zeichen der NNR-Insuffizienz im Verlauf der Bestrahlung nachweisen. Dieser Test ist jedoch für Bestrahlungspatientinnen weniger geeignet, da die zur Durchführung des Tests notwendige Aufnahme von $1^1/_2$ l dünnen Tees innerhalb einer halben Stunde oft unmöglich ist, besonders bei Bestehen starker gastro-intestinaler Unverträglichkeitserscheinungen. Die von uns erhobenen Befunde lassen klare Zusammenhänge des Strahlengeschehens mit einer Belastung der NNR-Funktion erkennen, wenn auch Intensität der Allgemeinreaktionen und Ausfall der NNR-Funktionsproben nicht immer übereinzustimmen brauchen, wie das bei der komplexen Natur der Strahlenallgemeinreaktionen auch nicht zu erwarten ist. Für das Zustandekommen der allgemeinen Strahlenwirkung hat neben

der NNR-Funktion besonders auch die vegetative Reaktionslage Bedeutung, worauf speziell *Zuppinger* (44, 45) und *Werner* (41) hingewiesen haben.

Da wir aus früher berichteten Untersuchungen bei einem Teil der Frauen mit Genitalkarzinomen besonders in schlechtem Allgemeinzustand bereits eine erhebliche Belastung der NNR durch die Karzinomerkrankung annehmen können (*Würterle* [42]) und aus den hier vorgelegten Befunden schließen dürfen, daß es während der fraktionierten Röntgenbestrahlung bei einem beträchtlichen Teil dieser Patientinnen durch die allgemeine Strahlenwirkung zu Insuffizienzerscheinungen der NNR kommen kann, haben wir in weiteren Untersuchungen festzustellen versucht, ob durch die **Verabreichung eines Nebennierenrindenextraktes** eine substitutive Beeinflussung der belasteten NNR-Funktion und eine Besserung der Strahlenallgemeinreaktionen möglich ist. Dazu stand uns ein lipoider Nebennierenrindenextrakt (Cortigarant® der Hormon-Chemie München) in injizierbarer öliger Lösung und als Suppositorien zur Verfügung. Die Verwendung dieses lipoiden NNR-Extraktes schien uns vorteilhaft, weil er als Gesamtextrakt der NNR eine annähernd physiologische Verteilung der einzelnen NNR-Hormone einschließlich der amorphen Fraktion erwarten läßt. Papierchromatographisch sind in dem Extrakt Cortison, Hydrocortison, Corticosteron, Desoxycorticosteron, die Verbindung S *(Reichstein)* und Aldosteron nachgewiesen worden (nach Angabe der Herstellerfirma). Der Extrakt ist in der öligen Lösung in seiner Wirkung auf 1 mg Cortison- und 0,5 mg Desoxycorticosteronäquivalent in 1 Kubikzentimeter und pro Suppositorium auf 2 mg Cortison- und 1 mg Desoxycorticosteronäquivalent eingestellt. Wir verabreichten das Cortigarant in injizierbarer Form oder als Suppositorien bei 64 Patientinnen mit mittleren bis starken Strahlenallgemeinreaktionen und begannen mit der Medikation unmittelbar nach Auftreten der Beschwerden. Die Dosierung richtete sich nach der Intensität der Beschwerden und dem Eintreten der Wirkung. Im allgemeinen reichten bei den Fällen mit nur mittleren Beschwerden 1—2 ccm der injizierbaren Lösung oder 1—2 Suppositorien pro die aus, bei starken Allgemeinreaktionen gaben wir 3—5 ccm bzw. 3—5 Suppositorien pro die, womit eine Beeinflussung der Beschwerden meist am 2.—3. Tag zu beobachten war. Bei anhaltender Besserung bis zur Symptomenfreiheit reduzierten wir die Dosis allmählich und konnten in den meisten Fällen mit 1—2 ccm bzw. 1—2 Suppositorien pro die den günstigen Effekt beibehalten. In einigen Fällen gaben wir das Präparat nur bis zur Beseitigung der Symptome und unterbrachen dann die Medikation, worauf es in den schweren Fällen regelmäßig zum Wiederauftreten der Beschwerden kam, die nach erneuter ausreichender Medikation wieder behoben werden konnten. Bei 13 unserer Patientinnen untersuchten wir vor Beginn der Bestrahlung, am 14. Tag und unmittelbar nach Beendigung der durchschnittlich vierwöchentlichen Bestrahlungszeit im Zusammenhang mit der Cortigarantverabreichung die NNR-Funktion mit dem Eosinophilentest mittels ACTH, der Ausscheidung der 17-KS, der Harnkortikoide sowie der Serumelektrolyte. In der Mehrzahl der untersuchten Fälle konnte dabei ein pathologischer Ausfall der Teste bei genügend langer und ausreichender Dosierung des Extraktes sowohl in injizierbarer Lösung als auch in Form von Suppositorien wieder normalisiert werden. Die Einzelheiten dieser Untersuchungen, welche auch durch Kontrollen an unbehandelten Fällen ergänzt wurden, werden wir anderenorts ausführlich mitteilen.

Der klinische Effekt der Cortigarantverabreichung ist in der Tab. 1 summarisch zusammengestellt.

Tab. 1: **Klinische Beobachtungen über die Wirkung von Cortigarant bei der allgemeinen Strahlenreaktion**

Applikation	Zahl der Pat.	Symptom-frei	Gebessert	Ohne Wirkung
Injektionen	34	7	19	8
Suppositorien	30	11	15	4
Insgesamt	64	18	34	12

In 52 von 64 Fällen konnten die Strahlenallgemeinreaktionen mit Cortigarant gebessert oder beseitigt werden, in 12 Fällen war eine sichere Wirkung nicht festzustellen. Wenn man trotz der Fallzahl unter 100 einen Prozentwert angeben will, so bedeuten unsere Beobachtungen eine günstige Wirkung des Präparates in 81%. Von Interesse ist es dabei, daß auch die Suppositorien voll wirksam waren und von den Patientinnen der Injektionsbehandlung häufig vorgezogen wurden. Nebenwirkungen, besonders Ödembildungen, konnten wir nicht beobachten. Die Serumelektrolyte blieben unbeeinflußt oder wurden normal, worauf in anderem Zusammenhang auch *Frischauf* (8) hinweist. Auf Grund unserer Beobachtungen können wir feststellen, daß sich mit dem lipoiden NNR-Extrakt Cortigarant die Symptome der allgemeinen Strahlenreaktion günstig beeinflussen lassen und eine substitutive Wirkung bei Insuffizienzerscheinungen der NNR während der fraktionierten Röntgenbestrahlung zu erzielen ist.

Schrifttum: 1. Anton, H.-U.: Z. Geburtsh., 145 (1956), S. 239. — 2. Becker, M., Knick, B., Lorenz, W. u. Matzker, J.: Zschr. Laryng., 35 (1956), S. 77. — 3. Dies.: Medizinische, 41 (1956), S. 1462. — 4. Beyer, H.-H.: Diss. Leipzig (1953). — 5. Cartei, S. u. Lischi, G.: Fol. endocrinol. (Pisa), 5 (1952), S. 197. — 6. Edelmann, A.: Amer. J. Physiologie, 165 (1951), S. 57. — 7. Ellinger, F.: Schweiz. med. Wschr., 81 (1951), S. 61. — 8. Frischauf, H.: Wien. klin. Wschr., 68 (1956), S. 817. — 9. Heinelt, R.: Wissenschaftl. Zschr. d. Univ. Greifswald, 3 (1953/54), S. 194. — 10. Hofmann, D., Kepp, R. K., Oehlert, G. u. Vasterling, H. W.: Strahlenther., 96 (1955), S. 1. — 11. Holthusen, H.: In: H. Meyer „Lehrbuch der Strahlentherapie". L (1925), S. 839, zit. b. Nr. 10. — 12. Hornykiewytsch, Th.: Strahlenther., 86 (1952), S. 176. — 13. Kappert, A.: Die Diagnostik und Therapie des Nebennierenausfalls und das Krankheitsbild der relativen Nebenniereninsuffizienz (Hypadrenie). Verlag Benno Schwabe & Co., Basel (1947). — 14. Kepp, R. K.: Gynäkologische Strahlentherapie. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1952). — 15. Ders.: Grundlagen der Strahlentherapie. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1952). — 16. Kimeldorf, D. J. u. M.: Naval Radiology Defense Lab. Rep., 241 (1949), zit. b. Nr. 2. — 17. Langendorff, H. u. Lorenz, W.: Strahlenther., 88 (1952), S. 177. — 18. Langendorff, H., Koch, R. u. Sauer, H.: Strahlenther., 93 (1954), S. 37. — 19. Langendorff, H.: Fortschr. Röntgenstr., 80 (1954), S. 581. — 20. Lorenz, W.: Strahenther., 88 (1952), S. 190. — 21. Ders.: Strahlenther., 90 (1953), S. 421. — 22. Lorenz, W.: Strahlenther., 96 (1955), S. 169. — 23. Maurer, H.-J.: Radiologica Clinica (Basel), 23 (1954), S. 240. — 24. Maurer, H.-J. u. Pfeffer, K.-H.: Strahlenther., 92 (1953), S. 19. — 25. Maurer, H.-J. u. Mense, G.: Strahlenther., 96 (1955), S. 86. — 26. Métreau, J. H.: Presse méd. (Fr.), 64 (1956), S. 399. — 27. Meyer, H.: Lehrbuch der Strahlentherapie. Zit. b. Nr. 15. — 28. Meyer, R.: Diss. Leipzig (1954). — 29. Nicolov, N.: Strahlenther., 93 (1954), S. 89. — 30. Nyiri, I. u. Kostya, K.: Zbl. Gynäk., 79 (1957), S. 663. — 31. Pearlman, W. H.: Endocrinology, 30 (1942), S. 270. — 32. Porter, E. C.: Radiology, 58 (1952), S. 246. — 33. Puck, A., Görtler, H. u. Niederhofer, M.: Arch. Gynäk., 181 (1952), S. 533. — 34. Sas, M. u. Rapcsák, W.: Z. Geburtsh., 143 (1955), S. 40. — 35. Schlungbaum, W.: Strahlenther., 85 (1951), S. 630. — 36. Selye, H.: Einführung in die Lehre vom Adaptationssyndrom. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1953). — 37. Sievert, C. u. Puck, A.: Klin. Wschr., 33 (1955), S. 57. — 38. Thaddea, S.: Die Nebennierenrinde. Georg Thieme-Verlag, Leipzig (1936). — 39. Tonutti, E., Hornykiewytsch, Th. u. Sohre, W.: Strahlenther., 90 (1953), S. 429. — 40. Weichert, U.: Strahlenther., 71 (1942), S. 127. — 41. Werner, K.: Schweiz. med. Wschr., 83 (1953), S. 431. — 42. Würterle, A.: Arch. Geschw.forsch., 5 (1953), S. 257. — 43. Ders.: Med.-wissenschaftl. Ges. f. Geburtsh. u. Gynäk. a. d. Univ. Halle am 12. 12. 1953. Ref.: Zbl. Gynäk., 76 (1954), S. 638. — 44. Zuppinger, A.: Strahlenther., 89 (1952), S. 437. — 45. Ders.: Strahlenther., 92 (1953), S. 364.

Anschr. d. Verf.: Dozent Dr. med. habil. A. Würterle, Marburg a. d. L., Pilgrimstein 3, Univ.-Frauenklinik.

DK 616 - 001.26 - 085 : 618.1 - 006.6

TECHNIK

Aus der Internen Abteilung des Stadtkrankenhauses Rüsselsheim am Main (Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. med. *A. Moll*)

Quantitative Zuckerbestimmung im Liquor nach Solomos

Einige Bemerkungen zur Arbeit von G. Medgyesi und Katona (ds. Wschr. [1957], 38, S. 1368 f.)

von W. F. DILLER

Zusammenfassung: Es wird auf einige Unzulänglichkeiten der von *Medgyesi und Katona* für die Liquorzuckerbestimmung verwandten Methode von *Solomos* hingewiesen, die eine große Fehlerbreite (um 10%) bedingen. Einige von uns erarbeitete Verbesserungen führen zu einer erheblichen Verminderung der Fehlerbreite auf ± 2%.

Summary: The author refers to the method of *Solomos* concerning the assessment of sugar in spinal fluid as modified by *Medgyesi and Katona*. Several insufficiencies in this modification cause a great incorrectness of about 10%. A few improvements devised by the author result in a considerable diminution of this incorrectness down to ± 2%.

In dankenswerter Weise haben *Medgyesi* und *Katona* auf eine ältere Zuckerbestimmungsmethode hingewiesen, die hierzulande zuletzt *Gmeiner* 1949 empfahl, und die z. B. auch in die Zusammenstellung medizinisch-chemischer Untersuchungsmethoden von *E. Merck* aufgenommen wurde. Diese ursprünglich für die Zuckerbestimmung im Serum angegebene Methode eignet sich mit geringen Modifikationen auch für die Liquorzuckerbestimmung. Wir haben an der hiesigen Klinik ihre Brauchbarkeit in der letzten Zeit überprüft und kommen beim Vergleich mit den Angaben von *Medgyesi* und *Katona* zu folgendem Ergebnis:

Bei der Liquorzuckerbestimmung handelt es sich darum, einen Kompromiß zwischen möglichst geringen Mengen Liquor und größtmöglichster Empfindlichkeit zu finden. Wir legen auf letztere großen Wert, da durch Lagerung des Liquors bereits beträchtliche Veränderungen des Zuckergehaltes durch Glykolyse usw. eintreten und dadurch die differentialdiagnostische Aussagekraft einer mit größeren methodischen Fehlern behafteten Methode bis zur Wertlosigkeit abgeschwächt wird.

Folgende **Bedenken** möchten wir gegen einige von *Medgyesi und Katona* angegebene Modifikationen erheben:

1. Die Enteiweißung von unverdünntem Liquor mit konzentrierter Trichloressigsäure führt nach unseren Erfahrungen in Übereinstimmung mit den Angaben von *Bennhold* zu sehr grober, oft unvollständiger Ausfällung des Eiweißes und gleichzeitig durch einen als „trapping" in der angelsächsischen Literatur bekannten Vorgang zu teilweise beträchtlichem Verlust gelöster Liquorbestandteile einschließlich Liquorzucker. Die Eiweißfällung sollte daher in verdünntem Liquor mit 20%iger Trichloressigsäure vorgenommen werden.

2. Durch Zugabe eines Tropfens Trichloressigsäure zu 1 ml Liquor wird eine je nach Tropfengröße wechselnde Verdünnung um 3—8% des ursprünglichen Volumens erzielt. Diese unnötige Fehlerquelle kann durch Eiweißfällung mit einem bestimmten Volumen verdünnter Trichloressigsäure vermieden werden.

3. Vor dem Anfeuchten von Filterpapier möchten wir dringend warnen, da z. B. durch Anfeuchten mit 6 Tropfen Aqua dest. bei 3 ml Filtratmenge eine Verdünnung um etwa 10% eintritt! Nach unseren Angaben enteiweißter Liquor läßt sich ohne Schwierigkeit durch nicht angefeuchtetes Filterpapier (*Schleicher und Schüll*, Nr. 588) filtrieren.

4. Durch Verwendung eines konzentrierten Liquorfiltrates weist die exponentiell verlaufende Eichkurve von *Medgyesi und Katona* ihren steilen Schenkel im Bereich von 10 bis 30 mg% auf (vgl. Abb.), während die Empfindlichkeit der Methode für den wichtigeren Bereich höherer Zuckerkonzentrationen relativ gering ist (0,01 ml Filtrat pro mg% Zucker). Wir empfehlen daher, durch Verwendung verdünnten Liquors in einem günstigeren Bereich der Eichkurve zu arbeiten (vgl. Abb.).

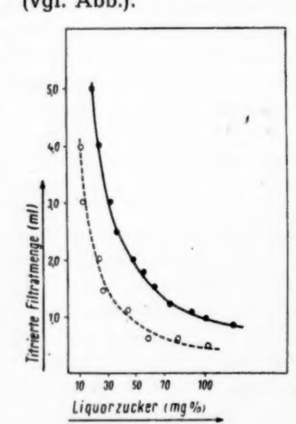


Abb. 1: Eichkurven für die Liquorzuckerbestimmung; - - - - - - in der Modifikation von Medgyesi und Katona; ——— in der von uns angegebenen Modifikation. Während erstere einen steilen Schenkel, also hohe Empfindlichkeit für den Bereich von 10—30 mg%, dagegen einen sehr flachen Verlauf und damit geringe Empfindlichkeit (0,01 ml Filtrat pro mg% Zucker) für höhere Konzentrationen aufweist, besitzt letztere eine annähernd gleichmäßige Steilheit und damit gleichbleibend hohe Empfindlichkeit im diagnostisch so wichtigen Bereich von 30—60 mg%

Eigene Modifikation: Alle vorstehend genannten Schwierigkeiten umgehen wir dadurch, daß wir das Liquorfiltrat (aus 3,0 ml Liquor + 1,7 ml Aqua dest. + 1,7 ml 20%ige Trichloressigsäure) in die bekannte Kaliumferrizyanidlösung (1,0 ml 0,4%ige $K_3Fe(CN)_6$ + 4,0 ml Aqua dest. + 1,5 ml N-NaOH) bis zum Umschlag von gelb nach weiß titrieren. Die Berechnung des Liquorzuckers erfolgt dann nach der einfachen Gleichung

$$\text{Liquorzucker (mg\%)} = \frac{95}{x}$$

dabei ist x = verbrauchte ml Filtrat. Über einen Bereich von 20—100 mg% (vgl. Abb.) decken sich Eichkurve und theore-

tisch berechnete Kurve. Die Fehlerbreite der beschriebenen Methodik beträgt ± 2%.

Auf die unverzügliche Verarbeitung des Liquors nach der Entnahme möchten wir besonders hinweisen; anderenfalls muß ein Zuckerverlust durch Zusatz von 50 mg Natriumfluorid oder 1 mg Thymol zu 5 ml Liquor vermieden werden.

Bei Einhaltung der erwähnten Bedingungen möchten wir in Übereinstimmung mit *Medgyesi und Katona* die Liquorzuckerbestimmung in Anlehnung an die Methode von *Solomos* empfehlen, da sie technische Einfachheit mit großer Genauigkeit verbindet.

Schrifttum: Gmeiner, G.: Med. Mschr. (1949), S. 190. — Medgyesi, G. u. Katona: Münch. med. Wschr. (1957), 38, S. 1368. — Merck, E.: Medizinisch-chemische Untersuchungsmethoden. Verlag Chemie (1954).

Anschr. d. Verf.: Dr. med. W. F. Diller, Stadtkrankenhaus, Rüsselsheim a. M.

DK 616.831.9 - 008.8 - 074

VERSCHIEDENES

Neurotherapie im vorkolonialen Mexiko

von E. COHN

Zusammenfassung: Nachdem der Verfasser zunächst auf den hohen Stand der Heilkunde im allgemeinen bei den indianischen Hochkulturen Amerikas eingeht, bespricht er die unter jenen Völkern in vorkolonialen Zeiten übliche Diagnosestellung in bezug auf nervöse und mentale Leiden. In der Therapie war die Trepanation ein nicht ungewöhnliches Mittel, doch verwandte man in erster Linie Medizinen vegetabiler Herkunft, welche in botanischen Gärten kultiviert wurden. Nur die Mayas verfügten ebenfalls über Medikamente tierischen Ursprunges. Einen bedeutenden Platz in der Therapie nahm die Musik ein, die sehr monoton war und gewöhnlich in Verbindung von Tänzen vor dem Kranken ausgeführt wurde. Es ist die Rede von den Göttern und deren Festen, die der Heilung mentaler und auch nervöser Leiden gewidmet waren.

Summary: After referring to the high standard of medicine in general during the era of Red Indian high-culture, the author reports on the methods of diagnoses in nervous and mental diseases as was used among those people in pre-colonial times. Trepanation was not an unusual therapeutic measure. Chiefly, however, remedies of vegetable origin were used which were cultivated in botanical gardens. Only the Mayas used remedies of animal origin. Music played an important part in therapy, it was usually monotonous and was often performed in conjunction with dances in front of the patient. Festivals to the Gods, which were devoted to the curing of mental and nervous diseases, are reported on.

Über das vorkoloniale Mexiko ist in Europa im allgemeinen wenig bekannt, obwohl in den letzten Jahren nicht wenige und gute Bücher zum Thema erschienen sind. Weniger noch aber weiß man selbst in Ärztekreisen über die Situation der **Heilkunde der indianischen Hochkulturen,** und dies leider, obwohl man recht viel von dieser lernen könnte. Natürlich waren die heilkundlichen Auffassungen stärker noch als jene Deutschlands im Mittelalter (siehe zum Beispiel die Schriften der Nonne *Hildegard von Bingen*) von religiösen Dogmen überschattet, und ohne Zweifel spielten Aberglaube, Furcht vor Naturereignissen usw. eine oftmals entscheidende Rolle in der Berufsausübung der damaligen „Ärzte", welche in Wirklichkeit nur Kurpfuscher, Gesundbeter oder Hexen waren. Und doch verfügten sie über große Erfahrungen auf fast allen Gebieten heilkundlicher Tätigkeit. Innere Medizin, Chirurgie, Zahnheilkunde, Bädertherapie usw. waren hoch entwickelt auf Grund der reichen Erfahrungen, welche sich durch tausende von Jahren von Geschlecht auf Geschlecht vererbten. Anatomische Kenntnisse waren ohne Zweifel vorhanden, denn sonst hätten die Zahnärzte jener Zeiten keine Mutilationen der Zähne vornehmen können, ohne die Pulpa zu irritieren oder gar zu verletzen. Auch hätten in Argentinien wie im Aztekenlande oder im Reiche der Inkas Trepanationen nicht vorgenommen werden können. Die Chirurgie war weit entwickelt, und Operationen wurden fast immer mit wirksamen Betäubungsmitteln ausgeführt. Das galt auch für den Geburtsakt, der bei fast allen Völkern des gegenwärtigen Lateinamerika bei der sitzenden Frau erfolgte. Reich, überreich war der Schatz an Medikamenten. Die Kräuterverkäufer spielten eine gewichtige Rolle im sozialen Leben all dieser Völker, die über durchaus organisierte Gesellschaftsformen verfügten. Doch gab es neben Heilmitteln vegetabiler Herkunft — diese stammten zumeist aus botanischen Gärten, den Pflanzenstraßen, von denen *Hernán Cortés* dem Kaiser *Karl V.* berichtete — auch solche tierischer Herkunft. Das galt besonders für die Mayas, deren Heilkunde wohl den ersten Platz unter den Völkern des vorkolonialen Amerika einnahm. Aber auch gewisse Minerale fanden in der Therapie gern Verwendung. Doch soll auf all diese Tatsachen in diesem Zusammenhang nicht weiter eingegangen werden, obwohl es sicher von großem Interesse wäre.

Es sei mir gestattet, in dieser kurzen Arbeit nur einige Punkte zu behandeln, welche sich auf die **Diagnose wie auch die Behandlung nervöser Leiden** wie auch von **Geisteskranken** beziehen.

Zum Studium der vorkortesianischen Medizin steht leider nur ein begrenztes Material zur Verfügung. Die Zerstörungswut der spanischen Eroberer und der diese begleitenden katholischen Geistlichen, hat leider selbst vor Werken heilkundlicher Art nicht haltgemacht. In Yukatán wurden zum Beispiel alle diesbezüglichen Schriften auf Anweisung des Bischofs *Landa* verbrannt. Unter den noch vorhandenen Dokumenten zeichnet sich in erster Linie der Kodex Badiano aus, dessen einziges Exemplar sich in der großen Bücherei des Vatikans befindet und dort zufällig im Jahre 1929 von einem nordamerikanischen Forscher entdeckt wurde. Es handelt sich um eine medizinische Arbeit, welche aus dem Anfang des 16. Jahrhundert stammt und in der Eingeborenensprache nahuátl von dem Indioarzt *Martin de la Cruz* verfaßt wurde. *Badiano* übersetzte genanntes Werk, welches reich illustriert ist, in die lateinische Sprache. Interessante Daten finden sich gleichfalls in den Werken der Mönche *Bernardino de Sahagún* und *Jimenez.* In neuerer Zeit wird in Mexiko und Lateinamerika viel zum Thema gearbeitet. In Mexiko zeichneten sich ganz besonders Dr. *F. Fernandez del Castillo* wie auch

der in Mexiko lebende europäische Forscher Dr. *Samuel Fastlicht* aus.



Darstellung eines idiotischen Zwerges (hipotiroidismo congenital). La Venta-Tabacco (Mexiko). Eigentum des Nationalen Museums für Anthropologie in Mexiko-Stadt.

In bezug auf die mentalen Leiden unterschieden die Azteken zwischen Tlahuilicocoyótl (ungefähre Übersetzung: „wilde" Geisteskrankheit) und Xolopítl. Bei den letzteren Fällen handelte es sich um Geistesstörungen leichterer und mehr oder weniger harmloser Art. Die Melancholie, nicht selten beim mexikanischen Indio in vergangenen wie auch in gegenwärtigen Zeiten anzutreffen, unterschieden die Heilkundigen vorkolonialer Zeiten sehr wohl von der Idiotie, welche sie als ein abgesondertes, selbständiges Krankheitsbild zu betrachten pflegten.

Krankheitsbilder epileptischer Natur wußte man zu differenzieren von der sogenannten San-Veits-Krankheit.

Auch in bezug auf Paralysen wußten die Indios zu unterscheiden und kannten solche nervösen, aber auch andere rheumatischen Ursprunges. Die ersten nannten sie Ixpoliuhqui, die letzten Vacalicuíztli. Alte und fortgeschrittene Paralysen wurden Vilatzin benannt. In der Heilung nervöser Leiden bediente man sich nicht weniger Medikamente, verfügte über solche ebenfalls für den Schmerz, durch dieselben verursacht. Eine Pflanze, Copaxtle, spielte dabei anscheinend eine übergeordnete Rolle, erscheint doch ihr Name immer und immer wieder in allen diesbezüglichen Dokumenten.

Der berühmte Mönch *Bernardino de Sahagún* vermittelt uns in seinen Schriften eine recht lange Liste von **Heilpflanzen,** welche die Aztekenärzte in der Neurotherapie verwandten. So spricht er zum Beispiel von der Coatlxoxouhqui, deren Samen als ein Anästhetikum verwandt wurden, welches direkt auf das Nervensystem wirkt. *Sahagún* erwähnt auch die gefährliche Pflanze Pellótl, die wirksamer sei als Canabis indica. Auch die gefürchtete Pflanze Tlapátl wird wegen ihrer geistesstörenden Wirkung genannt. Pilze namens Teonahactl dienten der Heilung nervöser Erkrankungen, die Fieber mit sich brachten, das Gift Tochtépo diente als Sedantium. Unmöglich all die Medikamente und deren für eine deutsche Zunge so schwierige Namen aufzuführen, um auch nur ein vages Bild zu geben über den reichen Heilmittelschatz, über welchen man damals in der Neurotherapie wie der Heilkunde im allgemeinen verfügte.

Kurios erscheint, daß die **Musik** eine nicht ungewichtige Rolle spielte in der Therapie nervöser und mentaler Krankheiten. Die im allgemeinen sehr monotone Musik dieser Völker verband sich mit Tänzen, die vor dem Kranken aufgeführt wurden, und diesem gab man in bescheidenen Dosen oftmals das berüchtigte Getränk Totepótl, welches in größeren Mengen genossen, zu einem sehr schnellen Tode führt. Genannte Tänze wurden in Mexiko vor allen Dingen zum sogenannten Fest der 100 Kaninchen durchgeführt, vor allem im Tempel von Tepostéco, wo unter anderem der Gott der Trunkenheit verehrt wurde. Tänze und Musik wurden durchgeführt, um „schlechte Geister" im Körper zu beruhigen oder dieselben aus demselben zu vertreiben. Zu diesem Zweck auch führte man die Trepanationen durch. In Argentinien wurden vor wenigen Jahren Instrumente gefunden, die diesem Zwecke gedient hatten. Prof. Dr. Dr. *Hans Grimm,* Berlin, berichtete im „Zbl. Neurochir.", 15 (1955), H. 4 von vierfachen kunstgerecht ausgeführten Trepanationen bei einer einzigen Inkamumie aus der Sammlung von *Julius Riemer* in Wittenberg. Immer wieder wird in alten Schriften von melancholischen Zuständen bei Kindern berichtet. Dieser Zustand wurde Chipil genannt, und auch in diesen Fällen wurde Musik als Therapeutikum verwandt. Die damit zusammenhängenden Zeremonien wurden ganz besonders gern der Gottheit *Tonatiu,* der Quelle des Lebens und der Wärme, gewidmet. Auch der Göttin *Izapotlatenau* wurden jährlich Hymnen und Menschenopfer dargeboten, um ihre Wutanfälle zu verhindern und so Krankheiten zu heilen, oder zu lindern, die nervösen Ursprunges waren oder als solche angesehen wurden.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. E. Cohn, 8 Poniente 112—3, Puebla, Pue., Mexiko

DK 616.89/.891 - 085 (72)

FRAGEKASTEN

Frage 9: Läßt sich die Leistungsfähigkeit des indirekten *Coombs*tests zur Feststellung von Rh-Sensibilisierungen durch Verwendung des Rohserums „Biotest" erhöhen?

Antwort: Bei den meisten käuflichen **Antiglobulinseren** (AG-Seren) handelt es sich um Serumabgüsse, die auf die optimale Gebrauchsverdünnung für Rhesusantikörper eingestellt sind. Diese Serumverdünnungen genügen zur Erfassung auch schwacher Rhesusantikörper, wie sich aus der beim AG-Test stets mitzuführenden positiven Kontrollreaktion (schwach Rh-sensibilisierte Erythrozyten) ersehen läßt. Im Gegensatz dazu zeigen stark wirksame unverdünnte AG-Seren häufig ein sog. Zonenphänomen, d. h. einen Bereich fehlender Reaktionen mit Rh-sensibilisierten Erythrozyten in den ersten Verdünnungsstufen. Beim Arbeiten mit einem solchen unverdünnten Serum könnte daher eine falsche negative AG-Reaktion abgelesen werden. Bei käuflichen Seren ist die vom Hersteller angegebene Gebrauchsanleitung jeweils genau zu beachten, da AG-Seren untereinander starke Reaktionsunterschiede aufweisen können. Für den angegebenen Zweck dürfte daher die übliche Gebrauchsverdünnung eines AG-Serums vollauf genügen. Da aus der Anfrage die genaue Charge des fraglichen Serums nicht hervorgeht, ist eine präzise Beurteilung nicht möglich.

Priv.-Doz. Dr. med. *J. Jungwirth,* Inst. für gerichtl. Medizin und Versicherungsmedizin, München 15, Frauenlobstraße 7.

Frage 10: Hat die in Laienkreisen so beliebte Ölkur bei Gallenblasenerkrankungen, insbesondere beim Steinleiden, neben der laxierenden noch eine andere Wirkung? Liegt die Höhe des Preises der dafür verwandten Mittel an teuren Bestandteilen und kann man die gleiche Wirkung nicht auch mit anderen, einfacheren Mitteln erzielen?

Antwort: Die **Ölkur** allein wirkt nicht wesentlich abführend, wenn ihr nicht besondere Öle, wie Rizinusöl, beigemischt sind. Die Ölkur führt zu einer kräftigen Kontraktion der Gallenblase, wenn der Duct. cysticus frei ist. Ihrer Anwendung ist bei vorhandenen Steinen dringend zu widerraten, da sie bei Steinabgang zu einer Einkeilung des Steines in der Papille und durch die begleitende große Ölmenge zu einer akuten Pankreasnekrose führen kann. Aber auch wenn die Steine durch die austreibende Kraft der Gallenblasenkontraktion in den Choledochus gelangen, besteht die Gefahr eines intermittierenden Choledochusverschlusses, damit die Gefahr der Cholangitis und bei langer Dauer die der cholangitischen Zirrhose. Zum Glück sind die meisten Ölkuren bei Steingalle wirkungslos, da 1. die Steine zu groß sind, um den Zystikus passieren zu können, 2. die chronisch entzündete Gallenblase nicht mehr die Kontraktionskraft hat, die Steine auszutreiben und 3. in der Mehrzahl der Fälle der Duct. cysticus narbig verengert bzw. verschlossen ist. Die in solchen Fällen dann im Stuhl gefundenen „Steine" sind in Wirklichkeit Ölsteine und keine Gallensteine. Die Ölkur bzw. die Hoffnung auf ihre Wirksamkeit, führt leider in vielen Fällen nur dazu, daß die dringend notwendige Operation zu spät oder gar nicht vorgenommen wird. Als gewissenhafter Arzt kann man eigentlich eine Ölkur therapeutisch nur in Betracht ziehen bei Dyskinesien steinfreier Gallenblasen mit Gallenstauung und bei der chronischen Entzündung steinfreier Gallenblasen. — Die Höhe des Preises der Ölkur liegt nicht in den dafür verwandten teuren Bestandteilen, sondern darin, daß man für seinen Irrglauben eben bezahlen muß, da die Pat. bereit sind, für Wunder- und Geheimmittel mehr Geld auszugeben. Dieselbe Wirkung läßt sich erzielen mit einer Mischung bzw. Emulsion von Eigelb in Olivenöl, der man noch einen Eßlöffel Rizinusöl beimischen kann.

Prof. Dr. med. *H. Kalk*, Kassel, Städt. Krankenanstalten.

Frage 11: Ein 36j. Schreiner fragte nach dem Abgang eines kleinen Harnleiteroxalatsteins jetzt im September 1957, ob das Folge des Arbeitens mit Oxalsäurelösungen sein könnte, mit denen er in den Notzeiten bis 1948 hatte alte Möbel zur Reparatur reinigen müssen. Pat. war bisher sonst gesund. Ein Lichen *Vidal* an einem Unterschenkel ist dabei wohl belanglos.

Antwort: Im vorstehenden Falle wurde eine (vermutlich wässerige) Oxalsäurelösung zu Reinigungszwecken verwendet. Das **Eindringen von Oxalsäure in den Körper** könnte hierbei erfolgen durch Inhalation oder Verschlucken von Stäuben bei der Herstellung der Lösung oder durch Dämpfe bzw. Nebeltröpfchen bei der Verwendung. Beide Möglichkeiten erscheinen mir aber durchaus unwirklich. Ebenso unwahrscheinlich ist die Hautresorption. Im übrigen müßten bei einer nennenswerten Einverleibung krankmachender Mengen von Oxalsäure auch Vergiftungssymptome aufgetreten sein, wie starke Reizung der Schleimhäute von Nase, Rachen, Bronchien, Schädigung der Nägel, Erbrechen, Zyanose, Gewichtsverlust, bei schweren Vergiftungen tetanische Krämpfe, Störungen der Herztätigkeit, Nierenreizung mit Ausscheidung von Eiweiß und Oxalsäure, Koma. Solche sinnfälligen Krankheitserscheinungen einer Vergiftung hatten hier aber sicher nie bestanden. Im übrigen haben Oxalatsteine mit einer Einwirkung von Oxalsäure nichts zu tun, da ihre Entstehung auf konstitutionellen Ursachen beruht. Dazu muß ich noch bemerken, daß gewerbliche Vergiftungen durch Oxalsäure (abgesehen von Verwechslungen) sehr selten sind, sogar praktisch kaum bekannt sind. Demnach ist die Vermutung eines ursächlichen Zusammenhangs abzulehnen.

Prof. Dr. med. *F. Koelsch*, Erlangen, Badstraße 19.

Zu Frage 110, Nr. 27, S. 1007: Die Frage, ob die angeborene Hüftgelenksluxation für die privaten Krankenversicherungen leistungspflichtig ist, wurde durch die beiden bisherigen Antworten nicht befriedigend geklärt.

Glogowski (H. 40, S. 1472/1957) geht an der Beantwortung vorbei, da die Verhältnisse für die RVO-Kassen klarliegen und keine Schwierigkeiten machen, und da andererseits bei den Privatkassen angeborene Leiden auch dann ausgeschlossen sind, wenn eine Familienversicherung besteht.

Catel (H. 27, S. 1007/1957) entscheidet pro patiente. Das ist zweifellos wünschenswert, macht aber eine fast sophistische Gedankenakrobatik notwendig.

Die Luxatio coxae congenita ist zum mindesten für den Laien schon dem Namen nach ein „angeborenes Leiden" und die Fachwelt hat es ebenfalls dafür gehalten, sonst hätte sie ihm nicht ausgerechnet diesen Namen gegeben. Daran halten sich verständlicherweise die privaten Versicherungsgesellschaften. Der Ausschluß „angeborener Leiden" von der Leistungspflicht erfolgt — unabhängig von wissenschaftlichen Definitionsschwierigkeiten — aus sehr praktischen Gründen. Angeborene Leiden stellen über viele Jahre außergewöhnlich hohe Leistungsansprüche, sind daher von vornherein ein Verlustgeschäft. Sie belasten die übrigen Versicherungsnehmer über das Normalmaß hinaus.

Eine Beantwortung der Frage wäre daher aus zwei Richtungen wünschenswert: 1. Stellungnahme eines bedeutenden Versicherungsfachmannes und 2. eines ebensolchen medizinischen Fachmannes. Die Frage hat große praktische Bedeutung. Eine Ablehnung der Leistungspflicht gefährdet die konsequente, fachgerechte Behandlung des Leidens, weil die hohen Kosten die wirtschaftliche Existenz der gesamten Familie bedrohen.

Antwort: Zu der Frage, ob die **angeborene Hüftgelenksluxation für die privaten Krankenversicherungen leistungspflichtig** ist, wurde von *Catel* (H. 27 [1957], S. 1007) und *Glogowski* (H. 40 [1957] S. 1472) Stellung genommen.

Voraussetzung für eine entsprechende Stellungnahme zu diesem schwierigen Problem ist die Klärung der Frage, ob die Luxatio coxae mit Recht von den privaten Krankenversicherungen als „angeborenes Leiden" angesehen und damit von der Leistungspflicht ausgenommen wird.

Alle Unstimmigkeiten über die Bewertung der sogenannten angeborenen Hüftgelenksluxation beruhen darauf, daß angeboren nicht die Hüftverrenkung, sondern die ihr übergeordnete Dysplasie des Hüftgelenks ist. Diese primäre Dysplasie des Hüftgelenks ist etwa dreimal so häufig wie die typische Luxation. Die Entstehung der Luxation sowie die für die weitere Prognose entscheidende Gelenksentwicklung ist fast ausschließlich abhängig von dem Schweregrad der erblich bedingten Ossifikationsstörung des Gelenks.

Daraus ergibt sich, nach den heutigen Kenntnissen, folgende Feststellung:

Die sogenannte Luxatio coxae congenita ist im strengen Sinne des Wortes kein „angeborenes Leiden". Sie ist aber immer Folgezustand und Symptom eines schweren Grades einer angeborenen und wahrscheinlich auch erblichen Störung der Gelenkanlage.

Prof. Dr. med. *W. Büngeler*, München.

Antwort: Während früher für **angeborene Erkrankungen und angeborene körperliche Fehler** und ihre Folgen Versicherungsschutz ausgeschlossen war, gewährt die Vereinigte Krankenversicherung jetzt bei allen Heilkostentarifen dem ohne Wartezeit versicherten Neugeborenen, auch für angeborene Krankheiten, vollen Versicherungsschutz. Ich darf hierzu betonen, daß wir die Tarifleistung für angeborene Erkrankungen entgegenkommend auch dann gewähren, wenn es sich noch um ältere Verträge handelt, die den einschränkenden Passus noch in den Allg. Versicherungsbedingungen enthalten. Ist das betreffende Kind jedoch nicht ab Geburt mitversichert, sondern zu einem späteren Termin mit den tariflichen Wartezeiten, so gewähren wir ebenfalls entgegenkommend bei solchen angeborenen Krankheiten, die erst in den späteren Lebensmonaten in Erscheinung treten, wie z. B. Phimose und angeborene Hüftgelenksverrenkung, die Tarifleistung, wenn sich die betreffende Erkrankung erstmals nach Ablauf der normalen Wartezeit von 3 Monaten bemerkbar macht.

Dr. med. *K. Detroy*, Gesellschaftsarzt, Vereinigte Krankenvers. A.G., München 22, Königinstr. 19.

REFERATE

Kritische Sammelreferate

Anatomie, Histologie und Entwicklungsgeschichte

von J. HETT

Die **Herkunft des Grenzstranges des Sympathikus** sowie der prävertebralen Ganglien kann erfahrungsgemäß durch entwicklungsgeschichtliche Untersuchungen allein nicht restlos geklärt werden, da die Anlagezellen (Sympathoblasten) nicht einwandfrei von den mesenchymalen Zellen unterschieden werden können und weil es ferner nicht immer gelingt, die Wanderung bzw. Materialverlagerungen zu verfolgen. Klärung des diskutierten Problems liefern die experimentellen Arbeiten von Yntema und Hammond und von Nawar. Werden bei Hühnchenembryonen die dorsalen Hälften des Rückenmarkes einschließlich der Neuralleiste entfernt, so fanden sich in der Höhe des Defektes keine Anlagezellen des Sympathikus. Entsprechend kam es auch nicht zur Ausbildung der prävertebralen Ganglien des Bauches und Beckens und zur Anlage der Marksubstanz der Nebenniere. Dagegen hatte die Entfernung der ventralen Hälfte des Rückenmarkes keinen Einfluß auf die Bildung des Grenzstranges und seiner weiteren Derivate.

Die **feinere Struktur des Amnions** wurde von Bautzmann und Mitarbeitern in einer Reihe von Untersuchungen einer vergleichenden Betrachtung bei Reptilien, Vögeln und Säugern einschl. Mensch unterzogen. Als wesentlicher Unterschied zwischen Sauropsiden und Säugern ergab sich die Tatsache, daß bei ersteren unter der Deckschicht glatte Muskulatur vorhanden ist. Diese läßt im ausgebildeten Zustande beim Hühnchen eine doppelte Lage scherengitterartig angeordneter Züge erkennen und bedingt die pulsatorische Bewegung der Amnionhülle, das sog. Amnionschaukeln. Mit Hilfe des Kathodenstrahloszillographen konnte dieses näher sichtbar gemacht werden. Das flächenhaft ausgebreitete Bindegewebe des Amnions ist durch ein feines Fibrozytennetz ausgezeichnet. Das Wachstum der Eihaut erfolgt beim Menschen wie beim Tier durch Mitosen, die jedoch im reifen Amnion des Menschen vermißt werden. Im Gegensatz zu jüngeren Stadien häufen sich am Ende der Schwangerschaft beim Menschen im Epithel Fette und Lipoide an, die als Zeichen eines degenerativen Vorganges anzusehen sind. Im Neugeborenenamnion auftretende Defekte in der Deckschicht in Form von Flecken und Tupfen, die man früher als „Kratzeffekte des Embryo" deuten wollte, entstehen entweder durch Drucküberlastung bei der Geburt oder sind als Abbauprozesse aufzufassen.

In Fortsetzung der **histochemischen Studien an menschlichen Keimlingen** übermitteln McKay, Adams, Hertig und Danziger weitere Befunde an einem 6 und zwei 7 mm langen Embryonen. Die Alkaliphosphatase findet sich hauptsächlich an den neuroektodermalen und entodermalen Deckschichten und deren Derivaten, besonders an Stellen lebhaften Wachstums, so an dem ventral verdickten Epithel der Extremitätenknospen, im Bereich der Riechplakode und des Augenbechers, jedoch nicht in der Linsenanlage. Ferner reagierten positiv das Rückenmark, besonders dessen dorsaler Teil, das Darmepithel, die epitheliale Anlage des Pankreas und der Gallenblase, schließlich die Urnierenkörperchen und Kanälchen, dagegen nicht der *Wolff*sche Gang. Die Leber ist noch nicht in den Kohlehydratstoffwechsel eingeschaltet und enthält kein Glykogen, das in diesem Stadium im Dottersack des Entoderms gespeichert wird, der wahrscheinlich bei der Regulation der Blutglukose eine Rolle spielt.

Nach den ausgedehnten Versuchen von Mangold und Peters an Keimen des Molches (Triton alpestris, 1405 Keime) dürften die **durch Röntgenbestrahlungen ausgelösten Mißbildungen** auf Schädigungen des allgemeinen Energiewechsels zurückzuführen sein. Die Keime wurden in verschiedenen Stadien von der ungefurchten Eizelle bis zur etwa 22 Tage alten Larve mit 200 r bestrahlt. 87% der Tiere starben während der 24 Tage währenden Beobachtungsdauer. Im allgemeinen nimmt die Empfindlichkeit der Keime gegenüber den Strahlen mit fortschreitender Entwicklung ab, so daß bei den Stadien 37 und 48 (nach *Harrison*) keine Ausfälle mehr zu verzeichnen waren. Die Furchung verläuft zunächst normal; im Stadium der kleinzelligen Morula traten dann die ersten Störungen in Form von Zellabschnürungen und Depigmentierungen auf, die in der Gastrula die für die Gestaltung des Körpers entscheidenden Gestaltungsbewegungen und Determinationen beeinträchtigen. Die Neurula zeigt hauptsächlich Störungen in der Entwicklung der Medullarplatte, ferner wird die am Ende dieses Stadiums einsetzende Streckung des Körpers behindert. Die Entwicklungsgeschwindigkeit war bei allen bestrahlten Tieren im Vergleich zu den Kontrollen gehemmt. Die zunächst nur äußerlich analysierten Mißbildungen entsprachen weitgehend den durch andere Mittel hervorgerufenen. Es wurden beobachtet: Mikro- und Azephalie, Mikro- und Anophthalmus, Hypo- und Aplasie des Ober- und Unterkiefers, Herzdysplasie, Hydroperikard, Aszites, Pigmentstörungen.

Durch Röntgenstrahlen ausgelöste Entwicklungsschäden zeigen auch die Versuche von Romanow am Kaninchen. Wird Sperma der Tiere mit verschieden hohen Dosen bestrahlt und werden damit normale Eier besamt, so ging bei 50—100 000 r die Entwicklung nur bis zum 2-Zellenstadium, bei 10 000 r wurden keine Blastozysten gebildet, bei 1000 r bildeten sich in 10% normale Blastozysten und Embryonen, bei 100 r schließlich war nur noch eine Reduktion der Wurfzahl zu beobachten. Werden umgekehrt die Eier bestrahlt und normales Sperma genommen, so ergaben sich fast die gleichen Ausfälle in bezug auf die Dosis.

Nachdem bereits frühere Untersuchungen *(Landauer, Moseley, Zwilling, Duraiswami)* darauf hinwiesen, daß Insulingaben bzw. Glukosemangel Mißbildungen des sich entwickelnden Keimes bei Tieren zur Folge hatten, wurde die auch damit in Verbindung stehende praktisch wichtige Frage einer **Embryopathia hypoglycämica** nochmals von Brinsmade am Kaninchen geprüft. In der ersten Serie wurden die Muttertiere einem zweimaligen Insulinschock unterzogen, in der zweiten bekamen die Tiere Insulin ohne daß ein Schock folgte. Bei der am 15. Tage unterbrochenen Gravidität wurden in der ersten Versuchsreihe neben abgestorbenen Keimen wesentlich schwerere Mißbildungen an den noch lebenden Früchten (hauptsächlich im Bereich des Zentralnervensystems und der Extremitäten) als in der zweiten (Verwerfungen und Spaltbildungen im ZNS, Linsenveränderungen) beobachtet. Die Augenveränderungen hatten auffallende Ähnlichkeit mit denen, die *Töndury* bei menschlichen Embryonen rötelnerkrankter Mütter beschrieben hat. Daß unspezifische Stoffwechselstörungen ebenfalls Embryonenmißbildungen auslösen können, geht aus den Versuchen von Brinsmade und Rübsaamen hervor. Zwischen dem 6. und 9. Tag der Schwangerschaft wurden Kaninchen 2—3 Tage einem durch Milchinjektion bedingten Fieber ausgesetzt (Temperaturerhöhung bis zu 2,2 Grad). Von den nach 2 Wochen gewonnenen Embryonen zeigten viele multiple Blutungen unter der Haut, Meningen und in der Augenanlage. Daneben wurden Mißbildungen, wie Enzephalozele, Verwerfungen im feineren Bau des Gehirnes, Leberektomie und Darmatresie beobachtet. Als Hauptfaktoren werden hierbei Glukose- und Sauerstoffentzug angenommen.

Nach biochemischen Untersuchungen am Gewebshomogenisat und an isolierten Mitochondrien konnte bisher festgestellt werden, daß diese Zellteile Fermente der Atmung, des Zitronensäurezyklus und der oxydativen ATP-Bildung enthalten. Die Existenz von quergestellten doppelt konturierten Lamellen innerhalb der Mitochondrien führte dann zu der Annahme, daß die Enzyme durch die so angedeutete Kammerung in bestimmten Mustern angeordnet sind. In diesem Zusammenhang sind die Untersuchungen von Mölbert und Guerritore interessant, die reversible **Veränderungen an den Mitochondrien** der Meerschweinchenleber schon nach kurzfristiger Hypoxie beobachten konnten. Die Tiere wurden 45—60 Minuten in eine Unterdruckkammer bei 170—180 mm Hg gebracht, nachdem vorher zur Kontrolle ein Probestück aus der Leber entnommen worden war. Infolge des Sauerstoffmangels nahmen die Querlamellen

der Mitochondrien ab und zerfielen, außerdem lösten sich die aus dichten Ribonukleinsäuregranulis bestehenden Zytomembranen auf. Nach 30 Minuten normaler Beatmung fanden sich jedoch bereits wieder normale Strukturen.

Den **Austritt von Mitochondrienmaterial in das Plasma** konnte elektronenoptisch Weissenfels bei Mäusetumorzellen nachweisen (Mamma- und Spindelzellensarkom). Die Kristae entstehen bei den jungen Mitochondrien aus der inneren der beiden Hüllmembranen und wachsen scheibenartig in den Innenraum vor, so daß die Gebilde dann mehr oder weniger gekammert sind. Die Mitochondrien leiten sich von lichtmikroskopisch nicht sichtbaren Promitochondrien ab.

Den derzeitigen Stand unserer Kenntnisse über die **Morphologie und Funktion des Kernkörperchens** behandelt Hertl auf Grund des Schrifttums und eigener Untersuchungen. Der Nukleolus wird als chemisch tätige Zellorganelle definiert. Er ist schwamm- oder knäuelartig aufgebaut, *Feulgen*-negativ und enthält basische und andere Eiweißkörper, ferner Ribonukleinsäure. Die in ihm gebildeten Nukleolipoproteide sammeln sich an seiner Oberfläche als sog. paranukleäre Körper in verschiedener Form und Menge. Sie werden in Leitbahnen, die im Liningerüst des Kernes enthalten sind, durch den Kernraum an die Kernmembran befördert und schließlich durch diese ausgeschleust. Elektronenoptisch (Horstmann und Knoop) ließ sich nachweisen, daß osmiophile Körnchenreihen von der unscharf begrenzten Kernkörperchenoberfläche zur Kernmembran verlaufen, an der, wie bereits von anderen Autoren beobachtet, feine Öffnungen vorhanden sind, die den Stoffaustausch zum Zytoplasma ermöglichen.

Die **geweblichen Veränderungen im Bereich der Knorpel-Knochengrenze** wurden bei jungen Katzen von Scott und Pease elektronenoptisch untersucht. Das aus anastomosierenden Doppellamellen bestehende Plasma der Knorpelzellen wird im Bereich des Blasenknorpels durch Hydratation auseinandergedrängt und geht schließlich samt Kern zugrunde. Die Knorpelgrundsubstanz enthält nur in den interkapsulären Zonen — nicht in der unmittelbaren Umgebung der Zellen — feine Fibrillen, die jedoch keinen periodischen Aufbau erkennen lassen. Bei der Verkalkung des Knorpels werden 50 : 400-500 Å große Kalknadeln in die Grundsubstanz der interkapsulären Bezirke eingelagert. Um die durch reichliche Mitochondrien und endoplasmatische Lamellenstruktur gekennzeichneten Osteoblasten bildet sich zunächst eine Zone kollagener Fibrillen mit der für sie charakteristischen Periode von 640 Å. Die sich anschließende Mineralisation erfolgt genauso wie beim Knorpel durch Einlagerung von Kalkkristallen. Der Bürstenbesatz der Osteoklasten löst sich elektronenoptisch in feine Plasmalamellen auf, in deren Bereich anaorganisches Material resorbiert wird. Reste von diesem ließen sich nämlich sowohl zwischen den Lamellen, als auch im Plasma nachweisen.

Um die **hormonale Steuerung des Knochenwachstums** histologisch zu prüfen, gaben Dontenwill und Mancini Kaninchen Cortison, ACTH, Testosteron und Desoxycorticosteron. Die Verknöcherung wurde am Oberschenkel, der Tibia und der Wirbelsäule untersucht, wobei neben der Auszählung der einzelnen Zellformen (Säulen- und Blasenknorpel, Osteoblasten, Osteoklasten) das Verhältnis von Knochen und Markraum bestimmt wurde. Nach Cortisongaben und ACTH tritt eine allgemeine Wachstumshemmung ein, während nach Testosteron eine Vermehrung der Säulenknorpelzellen, Osteoblasten und Osteoklasten festzustellen war. Es kommt dabei aber nicht zu einer sichtbaren Apposition von Knochen. Desoxycorticosteron begünstigt durch Zunahme der vergrößerten Osteoklasten den Abbau des Knochens.

Die funktionelle **Bedeutung von Zug und Druck für die feinere Ausbildung der Schädelnähte** wurde von M. Moss an jungen Ratten experimentell geprüft. Hierzu wurden Teile der Sutura coronaria, sagittalis, lambdoidea und nasofrontalis mit angrenzenden Knochen (im ganzen etwa 10 qmm) und dessen Periost bzw. Dura mater Wurfgeschwistern in das Parietalhirn so implantiert, daß die Implantate senkrecht zur endokraniellen Oberfläche lagen. Die überpflanzten Knochen heilten gut und reaktionslos ein; sie wuchsen weiter und bildeten eine Diploe mit hämatogenem Gewebe. Die Anlage der Nähte blieb zwischen den Knochen erhalten, jedoch kam es an den im Bereich der Nähte gegenüberliegenden Knochenteilen nicht zur Ausbildung der für die einzelnen Suturen typischen Bildungen, etwa der Nahtzacken. Wurde dagegen der Knochen durch eine Ligatur zusammengepreßt, so trat der funktionelle Bau deutlich hervor. Das Schädelwachstum des Wirtstieres blieb durch den Eingriff ohne Störung.

Die **Erhaltung der Nähte** unter veränderten Bedingungen geht auch aus den Versuchen von Simpson hervor, der große Teile der knöchernen Schädeldecke bei wachsenden Ratten einschl. der Nähte entfernte. Die Regeneration ging sowohl von den Randteilen des noch erhaltengebliebenen Knochens aus, als auch von Zellen, die bei der Ablösung des Knochens an der Dura haftengeblieben waren. Die Nähte bildeten sich wieder an den ursprünglichen Stellen.

Der Sonderung und der verschiedenen Wachstumsintensität der einzelnen **Abschnitte des embryonalen Herzens** entspricht nach K. Goerttler auch eine unterschiedliche topografische und zeitliche Verteilung der Zellteilungen. An 50 Herzserien von der 30. Stunde bis zum 10. Tag der Bebrütung (Huhn) konnte festgestellt werden, daß die mitosereichen Stellen an der Konvexität der Kammerschleife und an den seitlichen Abschnitten der Vorhöfe im Bereich des Myokard liegen, während die Konkavität, das muskuläre Vorhof- und Kammerseptum, der Ohrkanal und der Bulbus mitoseärmer sind. Am 5. Tage kommt es zu einem sichtbaren Abfall der Teilungen, so daß wohl der 2.—5. Tag als die sensible Phase der Entwicklung des Herzens angesehen werden muß. Sie ist entsprechend auch für die Entstehung von Mißbildungen von Bedeutung.

Die Frage, inwieweit die im Mesenterium der Ratte befindlichen **Mastzellen** mit der hohen Zahl dieser Elemente in der Peritonealflüssigkeit in Zusammenhang gebracht werden können, wurde von Mergenthaler und Pfaff näher untersucht. Bestimmte Felder des ausgebreiteten Gekröses wurden auf die Anwesenheit der Mastzellen untersucht, diese durch Skizzen fixiert und ausgezählt, um nach 1—3 Tagen bei Wiedereröffnung der Bauchhöhle feststellen zu können, ob Zellen abgewandert sind bzw. neu auftreten. Tatsächlich konnte aus den experimentellen Beobachtungen mit Sicherheit gefolgert werden, daß beide Vorgänge nebeneinander laufen. Hieraus erklärt sich der hohe Heparingehalt der Peritonealflüssigkeit gegenüber dem Blut (0,673 gegenüber 0,076/5ccm). Wird den Tieren Compound 48—80 intraperitoneal injiziert, so geht die Zahl der Mastzellen in der Peritonealflüssigkeit stark zurück, und erreicht erst nach 25—28 Tagen die Ausgangswerte wieder. In den Gewebsmastzellen ließ sich elektronenoptisch eine Innenstruktur in Form konzentrisch angeordneter Lamellen nachweisen, die an Fingerabdrücken erinnern (Stockenius).

Bei den Vorgängen, die die **Steuerung der Zusammensetzung des Blutes** übernehmen, sind sowohl Hormone als auch Teile des Nervensystems beteiligt. Aus Durchschneidungsversuchen (Komiya) geht hervor, daß vom Zwischenhirn eine absteigende Bahn das Rückenmark durchläuft und vom 3. Brust- bis zum 3. Lendensegment austritt. Sie führt über den N. splanchnicus major und minor zum Ganglion coeliacum und gelangt dann zu den Eingeweiden. Unter dem Nerveneinfluß werden speziell in der Leber und Milz Stoffe (Poetine) gebildet, die wiederum auf die blutbildenden Organe wie auf das Knochenmark einwirken. An bioptisch entnommener Magenschleimhaut, die mittels eines seitlich an einer Magensonde angebrachten Loches angesaugt und abgetrennt wird, fanden Elster, Heinkel und Henning die bereits vermutete Tatsache bestätigt, daß Deckzellen aus den tubulösen Magenfundusdrüsen abgestoßen und allmählich ausgeschleust werden. Die Epithelzylinder fanden sich entsprechend entweder noch in den Grübchen oder hafteten lose der Mageninnenfläche an. Wahrscheinlich spielt bei der Desquamation und der Ausstoßung des Materials die Kontraktion der von der Muscularis mucosae in die Schleimhaut einstrahlenden glatten Muskelzüge eine Rolle. Eine Beziehung zu pathologischen Vorgängen der Magenschleimhaut bestand nicht.

Nach Hunt befinden sich die Zellteilungen, die die Erneuerung der Deck- und Drüsenschicht der Magenschleimhaut (Ratte) bedingen, im Bereich der Grübchen und des benachbarten Drüsenhalses. Nach Gaben von Colchizin entfallen auf die Foveolae etwa 76%, auf den Drüsenhals etwa 21% der Mitosen. In Serienschnitten wurde weiterhin festgestellt, daß diese nicht regellos verteilt sind, sondern in Abständen von etwa 4 mm Häufigkeitsmaxima aufweisen. Bei Nahrungsaufnahme nach einer Nüchternperiode von einem Tag nimmt die Zahl der Mitosen innerhalb von 20—24 Stunden um das 8fache zu und erreicht dann wieder in 24—30 Stunden den Ausgangswert.

Im Bereich des Leberläppchens zeigen nach Schumacher die **Atmungsfermente** bei Schwein, Rind und Pferd ein charakteristisches Verteilungsmuster. Succinodehydrase und Cytochromoxydase sind übereinstimmend an der Peripherie des Läppchens lokalisiert; gegen die Zentralvene sinkt die Fermentdichte sehr rasch ab. Die DPN- und TPN-Diaphorase zeigen ein entgegengesetztes Konzentrationsgefälle. Es bestehen also deutliche Beziehungen der Fermentverteilung zur Strombahngliederung des Läppchens bzw. zur Sauerstoffspannung.

Das **die Alveolenwände umgebende Bindegewebe der Lunge** besteht aus Retikulum- und elastischen Fasern (Giese und Giesking). Im Elektronenmikroskop lösen sich erstere in Bündel sehr

feiner, unverzweigter Elementarfibrillen auf, deren Breite etwa 200 Å beträgt. Die elastischen Fasern bilden 0,3—1 μ breite Bänder und scheinen gewöhnlich aus einer ganz gleichmäßigen dichten homogenen Substanz zu bestehen. Innerhalb dieser lassen sich winzige, umschriebene Verdichtungszonen nachweisen. Da außerdem in den Randbezirken der elastischen Fasern häufig eine Aufsplitterung in feinere fibrilläre Elemente zu beobachten ist, und diese der Größenordnung der Elementarfibrillen der Retikulumfasern entspricht, entstehen die elastischen Elemente wahrscheinlich aus Elementarfibrillen durch Einlagerung von amorphen Zwischensubstanzen.

Die bereits verschiedenfach festgestellte Tatsache (Low, Policard), daß die **Alveolen von einem kontinuierlichen Zellbelag ausgekleidet** sind, wurde erneut bestätigt. Das in einem äußerst dünnen Film ausgezogene Plasma der Alveolendeckschicht (0,5 bis 0,02 μ dick) und die entsprechend dünne Endothelauskleidung der Kapillaren bilden dann evtl. nur eine 0,15 μ dicke Trennungsschicht zwischen Alveolarluft und Blut, jedoch ohne Zwischenschaltung eines membranartigen homogenen Häutchens, einer sog. Alveolarmembran. Im einzelnen ergaben sich elektronenoptisch in bezug auf die Struktureigentümlichkeiten des Plasma kennzeichnende Unterschiede zwischen Deck- und Endothelzellen.

Tropft man bei anästhesierten Ratten ½ ccm Thorotrast in die Trachea (Low und Sampaio), so läßt sich bei den nach einer halben Stunde getöteten Tieren im elektronenoptischen Bild besonders schön der kontinuierliche entodermale Deckzellenbelag der Alveolarwände darstellen. Thorotrast dringt dabei nicht in das Plasma der Alveolarepithelien ein; wohl aber wird es von den an der Alveolarwand hängenden Makrophagen aufgenommen, wo es in den zahlreichen Vakuolen gespeichert wird.

Um die klinischen und experimentellen Beobachtungen einer **Lichteinwirkung auf die vegetativen Vorgänge im Organismus** zu klären, stellte Knoche bei Hunden, Kaninchen und Menschen Untersuchungen nach einer morphologisch faßbaren nervösen Bahn zwischen Retina und vegetativem Zwischenhirn an. Mit Hilfe der Optikusdurchschneidung beim Kaninchen gelang es festzustellen, daß marklose Nervenfasern über das Chiasma ungekreuzt zur vorderen Begrenzung des 3. Ventrikels, zum Nucleus paraventricularis und infundibularis tuberis und schließlich zum Hinterlappen des Hirnanhanges verlaufen. Mit einigen Abweichungen liegen die Fasern hierbei meist unmittelbar unter dem Ependym. Mit Wahrscheinlichkeit geht die beschriebene Bahn von den von *Becher* beschriebenen vegetativen Nervenzellen des 3. Neurons in der Retina aus.

Die recht verschiedene **Anordnung der Neurofibrillenstrukturen in den Meissnerschen Tastkörperchen** hat durch die Untersuchungen von Cauna eine vorläufige Klärung erfahren (126 Individuen im Alter von 1—93 Jahren). Die nervöse Versorgung erfolgt durch den in der Pars reticularis des Korium gelegenen Plexus, wobei ein Körperchen durch 2—9 Fasern versorgt wird. Außerdem können sich noch feine marklose Fasern, die jedoch nicht sympathischen Ursprungs sind, an der Innervation beteiligen. Im Innern bilden die Neurofibrillen netzartige Aufsplitterungen, Endkeulen und Kolben. Bei einer Extremität, die infolge Mißbildung nicht benutzt werden konnte, war die für die *Meissner*schen Körperchen typische quere Streifung und neurofibrilläre Struktur weniger ausgebildet. Diese infolge Inaktivität bedingte Veränderung konnte ferner bei lange Zeit bettlägrigen Patienten bestätigt werden. Bei Menschen, die ihre Hand bei der Arbeit besonders beanspruchen, sowie auch im Alter ist die Zahl der Tastkörperchen vermindert. An der Dorsalseite der Finger sind sie weniger zahlreich, kleiner und außerdem nicht mit ihrer Längsachse senkrecht zur Hautoberfläche, sondern schief mit dem oberen Teil nach distal orientiert.

Wegen Mikrosporidienbefall ausgeführte Röntgenbestrahlungen gaben Gelegenheit zu bioptischen Entnahmen, um beim Menschen die **De- und Regenerationsvorgänge der Haarfollikel zu studieren.** (36 Kinder im Alter von 5—9 Jahren, 4 Erwachsene; Beobachtungszeit 1 Tag bis zu 11 Wochen; Dosis 600 bis 800 r). 24 Stunden nach der Bestrahlung stellen die Zellen der Matrix, d. h. des unteren Teiles des Bulbus ihre Teilungen ein. Die positive Reaktion der Bindegewebspapille auf *Schiff*sches Reagens und Phosphatase geht verloren. Der untere Teil des Haarbalges degeneriert. Gleichzeitig verdickt sich die Glashaut, die zunächst noch als stark geschlängeltes Gebilde übrigbleibt. Nach 5 Wochen beginnt die Regeneration von den Zellen der äußeren Wurzelscheide. Im Gegensatz zum physiologischen Haarwechsel bleibt die Papille erhalten. Sie ist immer am unteren Ende des restlichen Haarschaftes nachzuweisen. Ihre normalen histochemischen Eigenschaften gewinnt sie erst nach 10—11 Wochen zurück.

Der **Zellersatz in der Epidermis** des Menschen ist zyklischen Phasen unterworfen (Scheving). Ein Maximum liegt zwischen 24 und 3 Uhr, ein zweites zwischen 14 und 17 Uhr. Hierbei kommt es zu Steigerungen der Mitosequote um 100 bis 200%. Die sich teilenden Zellen liegen in Nestern zusammen im Stratum germinativum oder spinosum des Epithels.

Die **Verteilung** des in den Mukopolysacchariden der Haut enthaltenen **Schwefels** wurden von Montagna und Hall durch Injektion von S 35 geprüft. Bei jungen Ratten reicherte sich das Element hauptsächlich in der Grundsubstanz der Papillarschicht, weniger im Stratum reticulare, im Bereich der wachsenden Haarpapille, in der äußeren Wurzelscheide und in den tieferen Lagen der Epidermis an. Die radioaktiven Granula waren maximal nach 4 Stunden nachweisbar; bereits nach 24 Stunden war jedoch schon eine deutliche Abnahme zu verzeichnen. In ruhenden Follikeln war die Speicherung nur gering.

Nach vergleichenden Untersuchungen von Rohen ist der beim Menschen und den Primaten einheitlich erscheinende **Ziliarkörper** beim Tier ursprünglich in zwei Abschnitte untergeteilt, nämlich in einen vorderen, der mit der Iris zusammenhängt und ein großes mit Kammerwasser gefülltes Maschenwerk besitzt, und einen weiter hinten gelegenen, der hauptsächlich aus einer zusammenhängenden Bindegewebsmasse und der Ziliarmuskulatur besteht. Mit der in der Tierreihe zu beobachtenden Vergrößerung des Ziliarmuskels und seiner Ausbreitung nach vorne kommt es zu einem wesentlichen Umbau der am Kammerwinkel beteiligten Gebilde. Der Ziliarmuskel, der ursprünglich hinten mit zirkulären intraskleralen Haltefasern ansetzt, verlagert sein Ansatzgebiet immer weiter nach vorn und tritt damit in enge funktionelle Beziehungen zu dem Abflußsystem des Kammerwassers. Das ausgedehnte Maschenwerk der *Fontana*schen Räume an der Basis der Iris und die breite Resorptionsfläche an der Sklera verkleinern sich entsprechend und ein *Schlemm*scher Kanal bildet sich aus. Gleichzeitig geht die periphere Fixation der Iris auf den Ziliarkörper selbst über, wobei der neuauftretende *Müller*sche Muskel mit seinen elastischen Sehnen die Haltefunktion übernimmt.

Nach den histochemischen Untersuchungen von Ferner und Runge an **Hoden menschlicher Feten** von 20—24 cm Länge (Prüfung auf Fett, Cholesterin, Ketogruppen nach *Ashbel und Seligman*) fallen alle Reaktionen am stärksten an den interstitiellen Zellen, schwächer in den Sertolizellen aus. Alle übrigen Gewebsbestandteile verhielten sich negativ. Aus den Befunden wird gefolgert, daß in den Zwischenzellen der fetalen Hoden Wirkstoffe vom Charakter der Ketosteroide gebildet und gespeichert werden. Sie bilden die Voraussetzung für eine normale Entwicklung des männlichen Genitale, was auch aus den Ergebnissen der embryonalen Kastration hervorgeht, nach der das Wachstum der akzessorischen Genitaldrüsen gehemmt wird.

Die besondere **Bedeutung der Zwischenzellen** kommt auch in deren dichterer Kapillarisation gegenüber den angrenzenden Kanälchen zum Ausdruck (I. Müller).

Zu der Beschreibung seltener Fälle von **angeborenem Keimdrüsenmangel** — bisher liegen im Schrifttum etwa 70 einwandfreie Beschreibungen vor — fügt Piribauer einen neuen hinzu. Es handelt sich um ein 55 Jahre altes, 145 cm großes Individuum, bei dem Scheide, Uterus und Tube vorhanden waren, die sekundären Geschlechtsmerkmale jedoch fehlten. In der Keimdrüsenplatte ließen sich bei genauer Durchsicht keine Eier, Follikel oder deren Rest feststellen; in dem Bindegewebe waren nur epithelausgekleidete Retekanälchen und Nervenfasern mit Hilusdrüsenzellen nachweisbar. Zur Klärung eines angeborenen Keimdrüsenmangels wird bisher angenommen, daß die ursprünglich vorhandenen Urkeimzellen durch mutative Genschädigung *(Philipp)* zugrunde gehen.

Die **Bildung des Corpus luteum menstruationis** und dessen genaue Zuordnung zum Zyklus wurde an 90 ausgewählten Fällen, bei denen zur Kontrolle Proben aus der Gebärmutterschleimhaut entnommen wurden, von G. Corner jr. untersucht. Bereits einen Tag nach der Ovulation beginnen sich die Zellen der Granulosa zu vergrößern, sie werden vom 2. Tage ab auch schon vaskularisiert. Mit den Haargefäßen, die am 4. Tage die mit Fibrin gefüllte Höhle des Gelbkörpers erreichen, wachsen auch Fibroblasten ein. Am 7. Tag ist die volle Ausbildung des Corpus luteum erreicht, am 9. Tag lassen sich schon Veränderungen (Kernschrumpfung, Zunahme der Plasmavakuolen) feststellen, die zur Rückbildung führen. Kurz vor der Menstruation kollabiert das Gebilde. Auffallend war, daß verhältnismäßig oft Blutungen im Bereich des Gelbkörpers zu beobachten waren.

Nachdem bereits *Corner* (1948) festgestellt hatte, daß die **Theca interna** der Eierstocksfollikel phosphatasepositiv ist, dieses Ferment jedoch in der **Granulosa** — mit Ausnahme deren Kerne — fehlt, untersuchte Malone den **Dehydrogenasegehalt** der beiden Zellarten bei der Ratte. Es ergaben sich hierbei ebenfalls Unter-

schiede: Die Theka des wachsenden und reifen Follikels weist eine wesentlich stärkere Reaktion (Bildung von Formazankristallen) auf als die Granulosa. Das Ei selbst enthält besonders perinukleär reichliche Dehydrogenase, der Kern jedoch nicht. Auf Grund des verschiedenen Fermentgehaltes der Granulosa und Theka läßt sich deren Anteil an der Gelbkörperbildung, ferner auch die Herkunft der sog. interstitiellen Eierstocksdrüse durch die Theka atretischer Follikel verfolgen.

Nachdem bereits *B. Westman* (1926) gezeigt hat, daß die Muskeltätigkeit in der Eileiterwand 24 Stunden nach der Ovulation bedeutend zunimmt, untersuchten Borell, Nilsson und A. Westman die **Schlaggeschwindigkeit der Flimmerhaare.** Während diese während des Östrus im Durchschnitt eine Frequenz von 1474 Schlägen pro Minute beträgt, erreicht sie 24 Stunden nach der Deckung Werte von etwa 1600, und nach 48 Stunden 1800 Schläge in der Minute. Es ist daher wahrscheinlich, daß die Zilienbewegung im Eileiter doch einen wesentlichen Faktor für den Eitransport darstellt.

Die von *Hamperl* 1954 im Endometrium beschriebenen sog. **Körnchenzellen,** die sich vorwiegend in der Sekretionsphase finden, wurden von Hellweg auf ihre mikrochemischen Reaktionen geprüft. Sie enthalten weder Fette oder Lipoide, noch Kohlehydrate, Nukleinsäuren, saure oder neutrale Mukopolysaccharide. Dagegen gelang es, in ihnen Proteine nachzuweisen, die sich gegenüber chemischer Hydrolyse und enzymatischer Eiweißspaltung viel stabiler erwiesen als das umgebende Zytoplasma oder der Kern. Von den im Endometrium gelegentlich vorkommenden neutrophilen und eosinophilen Leukozyten, Lymphozyten, Plasma- und Mastzellen lassen sich die Körnchenzellen morphologisch wie auch histochemisch abtrennen. Bisher wurden sie mit diesen verwechselt. Ihr gehäuftes Auftreten führte dann zu der Fehldiagnose einer Endometritis. Eine Zusammenstellung der bisherigen Arbeiten über die **zellmorphologische Geschlechtsbestimmung** gibt Hinz. Die geschlechtsspezifischen Merkmale der weiblichen Kerne sind an Nervenzellen, Deckzellen der Haut und Mundhöhlenschleimhaut, Blutleukozyten und abgeschilferten Amnionepithelien, ferner an Zellen gut- und bösartiger Geschwülste geprüft worden. Der Unterschied der weiblichen gegenüber den männlichen Kernen besteht darin, daß die ersteren ein der Innenwand der Kernmembran anliegendes, etwa 1 μ großes Körperchen besitzen. Bei den neutrophilen Leukozyten findet sich ein mit dem Kern durch eine feine Chromatinbrücke verbundenes trommelschlegelartiges Gebilde (drumstick). Die Methode wurde mehrfach angewendet, um das Geschlecht bei Pseudohermaphroditismus zu klären. An einem weiteren Fall (Pseudohermaphroditismus femininus externus bei einem 4 Wochen alten Kind mit kongenitaler Nebennierenrindenhypertrophie) stimmte der Haut- und Bluttest mit der histologischen Kontrolle der Keimdrüsen überein. Letztere sollte soweit wie möglich immer zur Diagnostik der intersexen Störungen herangezogen werden, um das Bild der Keimdrüsen mit den zellmorphologischen Befunden zu vergleichen und die Anwendung der letzteren auf eine breitere Basis zu stellen.

Mit der von *Williams und Roberts* 1950 angegebenen Methode, bei der in die Ohrmuschel des Kaninchens zum Zwecke einer bequemen intravitalen Beobachtung von Geweben eine durchsichtige Kammer angebracht wird, konnten **Autotransplantate der Schilddrüse** bis zu 2 Jahren fortlaufend beobachtet werden. Nach Verabreichung von Thiourazil oder auch durch temporäre Kompression der Kammer und der dadurch bedingten Zirkulationsstörung werden an den Follikeln typische Veränderungen ausgelöst. Es kommt zu papillenartig in das Lumen des Bläschens vorspringenden Bildungen. Sie entstehen dadurch, daß zwei benachbarte Follikel an einer Stelle, wo keine Blutgefäße laufen, sich vereinigen. Dieser Vorgang konnte jedoch auch im rückläufigen Sinne am selben Follikel beobachtet werden. Andererseits wurden kleine, durch Vorwachsen der Follikelwand sich bildende septenartige Vorsprünge beobachtet, aus denen evtl. neue Follikel hervorgehen können.

Morphokinetische Veränderungen der Rattenschilddrüse in situ beobachtete K. Neumann nach kurz dauernder Kälteeinwirkung. Bereits nach 10—20 Minuten kommt es zu Ausstülpungen der Follikelwand und statistisch nachweisbarer Zunahme der Epithelbläschen. Nach Abschluß der Belastung der Schilddrüse lösen sich die die Epithelwände trennenden Wände wieder auf.

Schrifttum: Bautzmann, H.: Arch. Gynäk., 187 (1956). — Bautzmann, H. u. Hertenstein, Ch.: Zellforsch., 45 (1956/57). — Borelli, U., Nilsson, O. u. Westman, A.: Verh. Anat. Ges. Jena, 103 (1956). — Brinsmade, A. B.: Beitr. path. Anat. Jena, 117 (1957). — Brinsmade, A. B. u. Rübsaamen, H.: Beitr. path. Anat. Jena, 117 (1957). — Cauna, N.: Anat. Rec. Philadelphia, 124 (1956). — Corner, G. W. jr.: Amer. J. Anat., 98 (1956). — Dontenwill, W. u. Mancini, A. M.: Beitr. path. Anat. Jena, 117 (1957). — Elster, K., Heinkel, K. u. Henning, N.: Frankf. Zschr. Path., 67 (1956). — Ferner, H. u. Runge, W.: Z. Zellforsch., 45 (1956/57). — Giese, W. u. Gieseking, R.: Beitr. path. Anat. Jena, 117 (1957). — Gieseking, R.: Beitr. path. Anat. Jena, 116 (1956). — Goerttler, K.: Verh. Dtsch. Ges. Path. (1956). — Hellweg, G.: Virchows Arch. path. Anat., 329 (1956/57). — Hertl, M.: Z. Zellforsch., 46 (1957). — Hienz, H. A.: Frankf. Z. Path., 67 (1956). — Horstmann, E. u. Knoop, A.: Z. Zellforsch., 46 (1957). —Hunt Th. E.: Anat. Rec., 127 (1957). — Knoche, H.: Z. Zellforsch., 45 (1956/57). — Komiya, E.: Kongr. Europ. Ges. Hämat. (1956). — Low, F. N. u. Sampaio, M. M.: Anat. Rec., 127 (1957). — Malone, Th. E.: J. Morph., 100 (1957). — Mangold, O. u. Peters, Th.: Beitr. path. Anat. Jena, 116 (1956). — McKay, D. G., Adams, E. C., Hertig, A. T. a. Danziger, S.: Anat. Rec., 126 (1956). — Mergenthaler, D. D. a. Paff, G. H.: Anat. Rec., 126 (1956). — Mölbert, E. u. Guerritore, D.: Beitr. path. Anat. Jena, 117 (1957). — Montagna, W. a. Chase, H. B.: Amer. J. Anat., 99 (1956). — Montagna, W. a. Hall, C. R.: Anat. Rec., 127 (1957). — Moss, M. L.: Anat. Rec., 127 (1957). — Müller, I.: Z. Zellforsch., 45 (1957). — Nawar, G.: Amer. J. Anat., 99 (1956). — Neumann, K.: Verh. Anat. Ges. Jena, 103 (1956). — Piribauer, J.: Frankf. Z. Path., 67 (1956). — Rohen, J.: Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal., 158 (1957). — Romanow, E. B.: Anat. Rec., 127 (1957). — Schewing, E.: Anat. Rec., 127 (1957). — Schumacher, H. H.: Verh. Dtsch. Ges. Path. (1956). — Scott, B. L. a. Pease, D. C.: Anat. Rec., 126 (1956). — Simpson, M. E., van Dyke, D. C., Asling, C. M. a. Evans, H. M.: Anat. Rec., 115 (1953). — Stockenius, W.: Exp. Cell Res., 11 (1956). — Weissenfels, N.: Z. Naturforsch., 12 (1957). — Williams, R. G.: Anat. Rec., 127 (1957).

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. J. Hett, Erlangen, Eichenweg 7.

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. *A. Marchionini*)

Die Diagnostik der männlichen Fertilität

von Mohammed-Ali AMIN und S. BORELLI

Schon seit langem gehört die Fertilitätsdiagnostik zum unentbehrlichen Rüstzeug des Gerichtsmediziners. In Vaterschaftsprozessen wird vor Gericht oft Unfruchtbarkeit als Gegenbeweis angeführt. Hier ist eine exakte Diagnose der Zeugungsfähigkeit von größter Bedeutung. Desgleichen kann bei der Aufklärung von Sittlichkeitsverbrechen u. a. ein diesbezügliches medizinisches Gutachten wesentlich sein.

Ist eine Ehe kinderlos — in Deutschland sind das nach Stiasny 10% aller Ehen — und werden Kinder gewünscht, so kommt fast in allen Fällen die Frau zum Arzt. Dabei sind jedoch nach Stiasny, auch nach Kinsey, 50% der kinderlosen Ehen durch Unfruchtbarkeit des Mannes verursacht. Diese Tatsache ist auch den konsultierten Frauenärzten vielfach nicht bekannt. Nach einer gynäkologischen Untersuchung und gegebenenfalls einer — leider oft nicht ganz berechtigten — operativen Behandlung der Frau unterbleibt vielfach die Untersuchung des Mannes. Dabei ist hier die Diagnose „Fertilität" oder „Infertilität" (d. h. Potentia generandi) auf Grund der physiologischen Gegebenheiten mit viel größerer Sicherheit und außerdem einfacher zu stellen als bei der Frau. Aus diesem Grunde ist die Durchführung von Spermatogrammen und die Ausarbeitung weiterer diagnostischer Methoden von wesentlichem Interesse.

A. Die Geschichte der Spermaforschung

Im Altertum bestanden über den Mechanismus der Fortpflanzung mannigfache philosophische Theorien, die jedoch mangels einer exakten Forschung nie den wirklichen Verhältnissen entsprachen. *Demokrit* (460—370 v. Chr.), der Schöpfer der Atomlehre, spricht zwar von „Würmchen, die Menschengestalt annehmen", jedoch sagt er nicht, daß er diese „Würmchen" im Sperma vermutet.

Platon (429—347 v. Chr.) spricht über kleine Tiere, die sich im Innern des Uterus entwickeln und meint damit wohl den Fötus.

Hippokrates (460—377 v. Chr.) vertritt die „Zweisamentheorie", wonach Männer und Frauen sowohl männlichen als auch weiblichen Samen hervorbringen können. In „De diaeta" spricht er allerdings schon von kleinen Tierchen im Samen, wobei er also vielleicht doch die Existenz der Spermatozoen vorausgeahnt hat.

Aristoteles (384—322 v. Chr.) allerdings schreibt nirgends etwas über Samentierchen. Er hält analog dem Sperma das Menstrualblut für das entsprechende weibliche Geschlechtsprodukt, nur mit weniger starken formbildenden Eigenschaften. Eine ähnliche Ansicht vertritt auch *Galen* (129—201 n. Chr.).

Wie viele andere naturwissenschaftliche Ideen übernahm das Mittelalter auch die Ansichten über die Fortpflanzung von den Philosophen des Altertums.

Erst *Fabricius ab Aquapendente* (1537—1619) kam der Wirklichkeit etwas näher, indem er annahm, daß die Ovarien durch „geistigen Ausfluß des männlichen Samens" befruchtet werden. Sein Schüler *W. Harvey* (1578—1657) stellte die These auf: „omne animal ex ovo". Zum Vorgang der Befruchtung glaubt er, daß das Sperma die Lebenskraft übermittle und vergleicht dies mit der Einwirkung der Macht der Himmelskörper über das Leben auf der Erde.

Die wesentliche Wende in der Spermaforschung brachte die Erfindung des Mikroskops durch *Galilei* (1564—1642). Der junge Naturforscher und spätere Arzt *Johannes Ham* (1651—1730) entdeckte bei der mikroskopischen Untersuchung von Ejakulat erstmals die Spermien. Er teilte dies *Leeuwenhoek* (1632—1723) mit, der dann eine

größere Anzahl systematischer Untersuchungen auf diesem Gebiet anstellte. Dieser glaubt — im Sinne *Aristoteles'* — an das Entstehen der Spermien durch Urzeugung und später deren weitere Vermehrung aus dem im Hoden zurückgebliebenen Rest. Weiterhin hält er die Spermien noch für männliche oder weibliche „Homunculi", ist jedoch sonst in seinen wissenschaftlichen Ansichten im Gegensatz zu seinen Zeitgenossen recht kritisch. Nach *Malebranche* und anderen ist in einem Spermatozoon ein ganzes Individuum vorgebildet und mit einer Kutikula umschlossen, aus welcher es dann später ausschlüpft. Im Gegensatz dazu glaubten die „Ovisten" (*Malpighi* u. a.), daß die Spermien in das Ei hineinschlüpfen und sich hier zum vollwertigen Individuum entwickeln. Zur gleichen Zeit veröffentlichten verschiedene Autoren, wie *J. Gautier, D'Agoty*, Artikel von so phantastischem Inhalt über den Zeugungsvorgang, daß man glaubt, ins Altertum mit seinen philosophischen Spekulationen zurückversetzt zu sein und nicht im Zeitalter der beginnenden exakten Forschung zu stehen.

De Buffon (1707—1788) hat sich eingehend mit der Frage nach dem **Wesen der Spermien** befaßt. In Anlehnung an die Monadenlehre von *Leibniz* betrachtete er die Samentierchen als „lebende organische Teilchen". Die Tatsache, daß die Geschlechtsreife erst in einem gewissen Alter eintritt, erklärt er sich mit der Annahme, daß die Geschlechtsprodukte aus überflüssiger Nahrung gebildet werden und diese in der Jugend zum Wachstum benötigt werden.

Einen Schritt weiter ging Ledermüller, der in den Spermien „keine leblosen Monaden oder Moleculae, sondern wirklich lebende mit Schwänzen versehene Creaturen" erblickt. Der gleichzeitig lebende von Gleichen-Rusworm (1717—1783) machte als erster die wichtige Entdeckung, daß das Fehlen von Spermien eine Ursache unfruchtbarer Ehen ist. Außerdem beobachtete er erstmalig den Zusammenhang von Spermienabnormitäten mit dem Auftreten von Mißgeburten.

Haller erkennt, daß die Spermatozoen gesetzmäßig in der Hodenflüssigkeit vorkommen. Er veröffentlichte auch Forschungsergebnisse über Größe, Menge und Bewegung der Samentierchen sowie die Wirkung schädlicher Einflüsse, wie Hitze, Gifte und Krankheitsstoffe auf dieselben.

Aber auch Irrwege blieben der Spermienforschung in der zweiten Hälfte des 18. Jahrhunderts nicht erspart. Die Zoologen O. F. Müller und Pallas reihten die Spermatozoen in die Gruppe der Infusorien und Zerkarien ein. Lazzaro Spallanzani arbeitete zwar systematisch an Befruchtungsversuchen, kam jedoch zu dem Fehlschluß, daß ein Sperma auch dann befruchtungsfähig sein kann, wenn es keine Spermien enthält oder diese durch Essig oder andere Einflüsse abgetötet wurden.

Zu Beginn des 19. Jahrhunderts wird die Existenz der Spermien von keiner Seite mehr bezweifelt. Man beschäftigt sich — wie J. Fr. Blumenbach — vorwiegend mit der Frage ihrer **zoologischen Einordnung.** Ihre Bedeutung für die Genetik ist jedoch weitgehend ungeklärt. Wesentliche Arbeiten auf dem Gebiet der Spermiogenese veröffentlichen Prévost und Dumas. Sie stellten an Hand von Hodenschnittpräparaten fest, daß die Spermien von den Hodenzellen gebildet werden. Weiterhin erkennen sie, daß ihre Anwesenheit im Sperma von der Geschlechtsreife und der Gesundheit des Trägers abhängig ist sowie die Konstanz ihrer Form für jeden Typus einer Art. Die Theorie der Fortpflanzung ist bei obigen Autoren allerdings ein Fehlschluß. Wagner und Henle veröffentlichten interessante Arbeiten über das Sperma von niedrigen Tieren und trugen dabei wesentlich zur Erforschung des gesamten Fragenkomplexes bei.

Das erste bedeutende und im wesentlichen bis heute gültige Werk über das **Wesen der Spermien** stammt von Kölliker. Er beschreibt in seiner Monographie (1841) eigene und fremde Beobachtungen und kommt mit De Buffon zu dem Ergebnis, daß die Samentierchen keine individuell belebten Wesen, sondern der Idee des tierischen Organismus untergeordnete Elementarteilchen des Organismus sind. Kölliker beschreibt die Spermiogenese bei den verschiedenen Tierarten und legt eindeutig dar, daß die Spermien aus Zellen entstehen, wie jede andere Zelle eines tierischen Organismus. Später erkennt er auch, daß sie sich aus den Zellkernen entwickeln.

Die **Funktion der Spermien** war jedoch zu dieser Zeit noch weitgehend ungeklärt, so meint L. W. Th. Bischoff, daß diese nur „zur Durchmischung und Konstanterhaltung der gleichmäßigen Beschaffenheit des Spermas dienen" und keine Beziehung zur Fertilität des Trägers haben.

Schweigger-Seidel und Grohé beschreiben 1865 die erste Färbemethode mit Salzsäurekarmin und Anilinrot zur **Differenzierung der Spermien.** Schweigger-Seidel teilt sie dem Aufbau nach ein in „Kopfkappe", „Mittelstück" und „Schwanz". Es werden in der Folgezeit eine große Anzahl von Arbeiten, insbesondere auf dem Gebiet der Spermiogenese veröffentlicht, auf die jedoch nicht näher eingegangen werden kann.

Erst gegen Ende des 19. Jahrhunderts beginnt man, sich mit dem Wesen des Spermas im ganzen zu befassen. P. Fürbringer und E. Steinach versuchen die **Bedeutung von Prostata- und Samenblasensekret** für die Beweglichkeit der Samentierchen zu erkennen. Sie kommen jedoch dabei im wesentlichen noch zu unrichtigen Ergebnissen. Wichtiger sind die Arbeiten von Lode, der erstmalig eine exakte **Zählung der Spermien** vornahm und zu dem richtigen Ergebnis von ca. 61 000 pro cmm gelangte. Desgleichen führte er auch chemische Resistenzprüfungen durch. Von verschiedener Seite befaßt man sich mit der Bedeutung der **Gestaltänderung der Spermien,** die man als solche schon früher wahrgenommen hatte. Cutler deutet 1886 zwei- und dreischwänzige sowie ein- und zweiköpfige Spermien als Ursache von Mißbildungen. Broman verfaßt erstmals eine vollständige Systematik aller anomalen Spermienformen. Er glaubt ebenfalls an einen Zusammenhang derselben mit Mißbildungen.

In unserem Jahrhundert wurden auf Grund der Weiterentwicklung der Optik und der Chemie neue Möglichkeiten zur exakten, eingehenden Spermienforschung geschaffen. Lenz stützte sich auf die **Ergebnisse der Chromosomenforschung bei Insekten** und nahm an, daß es auch beim Menschen zwei Arten von Samenfäden gibt: Solche mit x- und solche mit y-Chromosomen, wodurch je nach Kombination weibliche oder männliche Nachkommen entstehen.

Auch die **Schaffung neuer Färbemethoden** brachte neue Möglichkeiten. Flemming entwickelte die Fixierung mit Osmiumsäuregemischen, Heidenhain beschrieb die daran anzuschließende Färbung mit Eisenhämatoxylin; spätere Autoren, wie Hansdorf, verwandten insbesondere Hämalaun-Eosin zur Spermienfärbung. Hirschler und Monnè entwickelten zum Studium von Kern und Plasma die Vitalfärbung. Pollak führte hierfür die Anwendung einer 1%igen wäßrigen Brillantkresylblaulösung ein, wodurch eine gute Differenzierung zwischen Natur- und Kunstprodukten des Spermas erzielt wurde. Joël beschrieb die histologische Verarbeitung des Ejakulats, wodurch eine bessere Darstellung der Zellstruktur gegenüber den Ausstrichpräparaten ermöglicht wurde.

Mönch, Stiasny und Generales stellten **Schemata** auf, in die sie die normalen und pathologischen **Spermataformen** unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Biometrie einordneten. Wohl die exakteste und auch andere als nur morphologische Faktoren berücksichtigende Einteilung stammt von Joël und Pollak. Diese Autoren teilen die Spermienformen im großen ein in: a) Normalstrukturen, b) physiologische Variationen, c) unreife Jugendformen, d) überreife Altersformen und e) abnorme und teratoide Formen. Interessante Untersuchungen stammen von Günther und Gellhorn, die **Resistenzprüfungen der Spermien** mit organischen Substanzen, wie Hydrochinon, sowie Wiederbelebungsversuche, insbesondere mit Serum plus 5% Dextrose, anstellten. Auch isotone Lösungen mit Magnesiumsalzen plus Dextrose (nach *Joël* und *Pollak)* brachten gute Ergebnisse. Uchigaki befaßte sich mit der schädigenden **Wirkung von Rauschgiften** nach parenteraler Zufuhr auf die Spermienbeweglichkeit. Hierbei konnte er insbesondere nach Gaben von Nikotin eine Herabsetzung der Beweglichkeit feststellen. Tschumi untersuchte die **Wirkung von Hormonen und Vitaminen** auf die Spermienbeweglichkeit und fand hierbei den bewegungsfördernden Einfluß von Thyroxin, Nikotinsäureamid und Vitamin E, und andererseits eine bewegungshemmende Wirkung von Laktoflavin und Adermin.

Mann befaßte sich besonders mit der **chemischen Analyse des Spermas.** Er wies hier Fruktose, Askorbinsäure, Zitronensäure und Zytochrome nach. Weitere Autoren, wie Duran-Reynals, bestimmten die Hyaluronidase im Ejakulat und untersuchten ihre physiologische Wirkung. Es wurde die Hypothese aufgestellt, daß diese Substanz als muzinspaltendes Ferment die Corona-radiata-Zellen des Follikels auflöst und so das Eindringen der Spermien in die Eizelle ermöglicht (s. u.).

Angeregt durch die Untersuchungen von *Mantegazza* studierte Jahnel die **konservierende Wirkung der Kälte** auf die Spermien. Er wies dabei eine Beweglichkeit sogar nach Einwirkung einer Temperatur von — 269° C, also nahe dem absoluten Nullpunkt noch über längere Zeit nach. Stigler untersuchte umgekehrt die **Wirkung von Wärme** und unterschied dabei zwischen reversibler Wärmelähmung und irreversibler Wärmestarre je nach Dauer und Höhe der Temperatureinwirkung. Über die optimale Temperatur des Spermienmilieus gehen die Meinungen der verschiedenen Forscher wesentlich auseinander (zwischen 9° und 25° C). Die von

Joël angegebene Temperatur von 18° dürfte als der goldene Mittelweg der Wahrheit am nächsten kommen.

Als Erfolg dieser Grundlagenforschung entwickelte sich der Komplex der modernen Fertilitätsdiagnostik. Die erste praktische Auswertung der Spermienforschung versuchte Sims schon 1868 mit seiner Arbeit: **„Über die Hilfe des Mikroskops zur Diagnostik und Behandlung der Sterilität"**. Jedoch erst seit Mönch kam man auf diesem Gebiet zu brauchbaren Ergebnissen. Mönch diagnostizierte die Fertilität eines Mannes nach dem Prozentsatz der anomalen Kopfformen der Spermien. Er hielt bei 20—25% verminderte Fertilität, bei über 25% Sterilität für gegeben. Andere Forscher führten dann weitere Kriterien in die Fertilitätsdiagnostik ein. Michael und Joël betonten die Notwendigkeit der Feststellung der Gesamtzahl der Spermien, des Verhältnisses der beweglichen zu den unbeweglichen und der Menge der unreifen Samenfäden. Posner führte erstmals die **Hodenpunktion** zu diagnostischen Zwecken durch, Lane-Roberts, Sharman, Walker und Wiesner halten statt dessen die **Hodenbiopsie** für vorteilhafter.

Es führt zu weit, all die physiologischen, chemischen und physikalischen Untersuchungen, von denen letztere, insbesondere durch die Einführung des Phasenkontrast- und des Elektronenmikroskops, neue Erkenntnisse brachten, in diesem Rahmen zu erwähnen. Trotzdem stehen wir auf dem Gebiete der Fertilitätsdiagnostik noch mitten in der Entwicklung, da bisher erst ein Teil der komplizierten Zusammenhänge, insbesondere auf endokrinologischem Gebiete, erkannt und für die Diagnostik verwendet werden kann. Im folgenden soll ein Überblick über den Komplex der modernen Fertilitätsdiagnostik unter besonderer Berücksichtigung der modernen Färbemethoden einschließlich Supravitalfärbung sowie der Phosphatase- und Fruktosebestimmung gegeben werden.

B. Moderne Fertilitätsuntersuchungen

I. Klassische Untersuchungsmethoden

Zur ersten diagnostischen Orientierung über die Fertilität eines Mannes sind nach wie vor die klassischen Spermauntersuchungsmethoden von wesentlicher Bedeutung. Aus diesem Grunde sei der Vollständigkeit halber kurz ein diesbezüglicher Untersuchungsgang angegeben.

Bevor zu einer Spermauntersuchung geschritten wird, ist selbstverständlich eine genaue Anamnese der bestehenden Verhältnisse zu erheben. Hierbei ist auch die **Familienanamnese** nicht ohne Bedeutung. Wie Stern in seinen Arbeiten ausführt, kann die Sterilität einer Einzelperson auch das Ergebnis einer sinkenden familiären Fruchtbarkeit sein. Es gibt eine familiäre Häufung männlicher Impotentia generandi (Crew und Müller, v. Verschuer). Desgleichen können erbliche Krankheiten hier von Bedeutung sein. Es wäre also nach den Geschwistern der Ehepartner sowie den Eltern derselben und deren Geschwistern zu fragen. Es wäre zu eruieren, ob dieser Personenkreis evtl. selbst kinderlos geblieben ist oder an Erbkrankheiten leidet.

Bei der **Eigenanamnese des Mannes** sind insbesondere von Bedeutung überstandene Geschlechtskrankheiten, vor allem Gonorrhoe, Verletzungen, Operationen, Entzündungen und sonstige Krankheiten im Zusammenhang mit dem Genitaltrakt (z. B. Orchitis, Epididymitis, Prostatitis, Parotitis, Hypophysenstörungen). Desgleichen sind eventuelle toxische Einflüsse zu eruieren (wie z. B. Kontakt mit radioaktiven Stoffen, Röntgenstrahlen, Anilinfarben, Blei, Arsen usw.) sowie Genußmittel-, Rauschgiftabusus (Nikotin, Alkohol, Morphium, Kokain usw.). Die entsprechende Anamnese wäre selbstverständlich auch bei der Frau zu stellen.

Von größter Bedeutung ist die Erhebung des psychologischen Status im Zusammenhang mit der sexuellen Anamnese. Im einzelnen ist hier insbesondere die Frage der Potentia coeundi zu klären. Es ist die Aufklärung der Situation zu fordern über:

1. Libido (Drang zum anderen Geschlecht und zur Beziehungsaufnahme),
2. Erregung (d. h. spezielle Gefühlsstauung vor und während der Kopulation),
3. Erektion mit der Möglichkeit der
4. Immission,
5. Orgasmus und
6. Ejakulation.

Ist auf diesem Gebiet ein Versagen des Patienten zu eruieren, so ist außer nach organischen Noxen nach entsprechenden psychischen Traumen, wie allgemeinen Konflikten, unangenehmen sexuellen Erlebnissen, Verdrängungen usw., zu forschen. Auch ist das Verhalten der Frau im Sexualbereich zu klären.

Hierauf erfolgt die **körperliche Untersuchung** des Mannes. Nach Borelli spielt eine Hyper- oder Hypoplasie des Penis — cum grano salis — keine wesentliche Rolle für die Potenz des Mannes. Die normale Länge des erigierten Membrum virile wird mit 12 bis 16 cm angegeben. Es ist die Lage, Größe und Konsistenz der Hoden und Nebenhoden festzustellen. Der Längsdurchmesser beträgt durchschnittlich 4—5 cm; bei Maßen unter 3 cm ist nach Joël auf eine Hypoplasie zu schließen. Die Konsistenz der Testes ist normalerweise mittelhart. Bei unvollständig oder gar nicht deszendierten Hoden ist meist eine gestörte Spermiogenese zu beobachten. Nicht zu vergessen ist die Untersuchung der Prostata auf Größe und Konsistenz als Indiz für die normale Funktion der Sexualität (Novakowski). Sonst ist Alter, Allgemein-, Ernährungs- und Kräftezustand des Mannes sowie die Entwicklung der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale zu beachten. Selbstverständlich ist gleichzeitig die gynäkologische Untersuchung der Frau zu veranlassen.

Die richtige **Gewinnung des Ejakulats** ist von wesentlicher Bedeutung. Wird der Samen im Kondom zur Untersuchung gebracht, so ist im allgemeinen von vornherein eine Verfälschung der Ergebnisse zu erwarten. Schmerold stellte in seinen Untersuchungen fest, daß die üblichen Gummiarten auf die Spermien eine immobilisierende Wirkung ausüben. Dagegen setzten Zellophan- und besonders Naturindarm die Beweglichkeit der Spermatozoen nur unwesentlich oder überhaupt nicht herab. Somit wäre hierdurch eine neue Möglichkeit der Spermagewinnung durch Coitus condomatus ohne Schädigung der Spermien erschlossen. Der Coitus interruptus ist weiterhin eine im allgemeinen zuverlässige Methode, wenn auch die Menge des Ejakulats oftmals nicht ganz aufgefangen wird und der Untersuchung zur Verfügung steht. Mönch behauptet, daß durch die Samengewinnung beim Coitus interruptus ein ungünstiger Einfluß auf die Beschaffenheit der Spermien ausgeübt wird. Andere Methoden, wie Entnahme aus der Vagina oder durch Hodenpunktion sind am Rande zu bemerken, kommen jedoch wegen ihrer unzuverlässigen Ergebnisse kaum in Betracht. Somit bleibt als Mittel der Wahl die Spermagewinnung per masturbationem. Lediglich, wenn dies nicht möglich sein sollte, ist eines der oben beschriebenen Verfahren anzuwenden. Zur Gewinnung zuverlässiger Ergebnisse ist außerdem wesentlich, daß während etwa einer Woche vor der Untersuchung kein Koitus stattgefunden hat. Die Untersuchung muß 30 bis 60 Minuten nach der Ejakulation vorgenommen werden. Für eine eventuell notwendige Versendung des Spermas beschreibt Joël ein Transportgefäß, worin das Material mittels Kohlensäureschnee unterkühlt mehrere Stunden aufbewahrt werden kann, wobei keine wesentliche Beeinträchtigung der Motilität und Morphologie der Spermien auftreten soll.

Zu Beginn der Untersuchung ist das **Sperma makroskopisch** zu beurteilen. Die Menge des Ejakulats schwankt beim Gesunden etwa zwischen 2 und 8 ccm. Bei einer Menge unter 2 ccm besteht oft eine Verminderung der Spermienzahl, bei unter 0,5 ccm sind meist gar keine Samenfäden vorhanden. Die Farbe ist um so weißer, je größer die Spermienzahl ist. Bei Hypospermie ist der Samen hell und dünnflüssig, bei Aspermie oft wasserhell und schwach gelblich. Die Konsistenz ist zunächst klebrig und zäh. Beim Stehenlassen an der Luft gerinnt das Ejakulat zunächst gallertartig und wird dann wieder dünnflüssiger. Bei längerem Stehenlassen bilden sich rhomboedrische Kristalle, die aus Sperminphosphat bestehen. Durch das Spermin (eine organische Base), wird dem Samen der charakteristische Geruch verliehen. Diese Substanz stammt aus der Prostata. Beim Fehlen dieses typisch-faden Geruchs ist also auf einen Verschluß des Ausführungsganges des Prostata zu schließen. Die Wasserstoffionenkonzentration schwankt nach *Hammen* zwischen pH 7,0 und 8,7, bei *May* beträgt sie bei fertilen Männern 7,4, bei sub- bis infertilen Patienten 7,2. Nach *Joël* beträgt sie durchschnittlich 8,3. Der gleiche Autor ermittelte in vier Fällen von Aspermie bei beiderseitigem Fehlen des Ductus deferens einen pH von 6,3—6,5. Da dies der pH des Prostatasekrets ist, kann die Untersuchung auf den pH zur Klärung der Differentialdiagnose verwandt werden, ob Verschluß oder Aplasie der ableitenden Samenwege bzw. Atrophie des Samenepithels vorliegt.

Wichtiger als die makroskopische Betrachtung ist die **mikroskopische Untersuchung.** Nach der Verflüssigung des Ejakulats, die im allgemeinen nach 20—30 Minuten auftritt, ist ein Tropfen der gut durchmischten Substanz auf einen Objektträger zu geben oder als hängender Tropfen einzustellen. Sind hierbei keine Spermien zu sehen, so ist das Material erst zu zentrifugieren und sodann in gleicher Weise zu untersuchen. In diesem Nativpräparat finden sich außer den Spermien noch Schleim, Lezithinkörperchen, Fetttröpfchen, Prostatakörperchen, *Böttcher*-Kristalle, Epithelzellen, Hodenzellen, Hodenzylinder, gelegentlich auch Bakterien und Leukozyten.

Die wichtigste Untersuchung am Nativpräparat ist die Feststellung der **Beweglichkeit der Samenfäden.** Beim gesunden Mann

sind bei einwandfreier Gewinnung des Materials und rechtzeitiger Untersuchung mindestens 80% aller Spermien beweglich. Ein Prozentsatz von mehr als 30% unbeweglicher Zellen muß nach Joël als Zeichen einer eventuellen Fertilitätsstörung gewertet werden. In gleichem Maße wie die Zahl der beweglichen Spermien nimmt auch ihre Motilität ab. Zur Festlegung des Beweglichkeitsgrades dienen die Begriffe: Normo-, Hyper- und Hypokinesis. Sind sämtliche oder ein großer Teil (s.o.) der Spermien unbeweglich, so müssen Wiederbelebungsversuche angestellt werden. Zu diesem Zweck wird in einer 15 cm langen Glaskapillare von 1 mm Durchmesser Ejakulat bis zur Marke 1 cm aufgezogen, anschließend bis zur Marke 10 cm Verdünnungsflüssigkeit. Hierfür eignen sich physiologische Kochsalz-, Ringer-, isotonische Dextrose- und andere isotonische Lösungen. Bessere Ergebnisse soll die von Baker entwickelte „Spermasuspensionsflüssigkeit" (bestehend aus Glukose, Kochsalz und Phosphatpuffern bei einem pH von 7,8) liefern. Den Inhalt des Glasröhrchens bläst man in ein Schälchen aus, durchmischt gut durch mehrmaliges Aufziehen und untersucht dann im Hohlobjektträger, wobei die ganze Delle mit Material ausgefüllt wird und mit einem Deckglas blasenfrei gedeckt werden muß. Erst, wenn nach 5—10 Minuten keine Bewegung auszulösen ist, kann die Diagnose Nekrospermie gestellt werden.

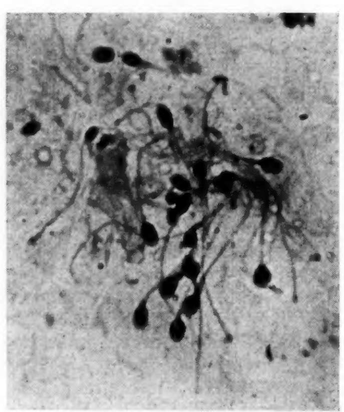


Abb. 1: Mikroaufnahme von Spermatozoen aus einem menschlichen Ejakulat

Eine weitere, sehr wichtige einfache Untersuchungsmethode, die in jedem Falle durchzuführen ist, ist die **Auszählung der Spermienzahl pro cmm** bzw. der Zahl in der Ejakulatgesamtmenge. Die Zählung geschieht am einfachsten in einer Blutzählkammer, z. B. nach *Fuchs-Rosenthal*. Joël empfiehlt statt dessen den *Metz*schen Zählapparat, bei dem die Zählplatte am Okular angebracht ist, wodurch die Einteilung besser sichtbar ist. Vor der Auszählung werden die Spermien z. B. durch Verdünnung mit Aqua dest. 1 : 10 unbeweglich gemacht. Stiasny empfiehlt statt dessen den Zusatz von 2%iger Kaliumaluminatlösung 1 : 1, wodurch gleichzeitig der störende Schleim entfernt wird. Joël setzt dem Sperma physiologische Kochsalzlösung mit 1‰ *Ziehl*scher Carbolfuchsinlösung zu, wodurch außer der Abtötung der Spermien eine Färbung derselben erzielt wird. Dadurch ist eine bessere Differenzierung von anderen Zellen möglich. Eine zweckmäßige Zählmethode wird von Leeb und Rennhofer angegeben, nach der außer der Gesamtmenge der Spermien gleichzeitig der Prozentsatz der beweglichen und der unbeweglichen Spermien festgestellt werden kann. Hierbei wird aus dem durch kräftiges Durchschütteln homogenisiertem Ejakulat mit der für Leukozytenzählung üblichen Mischpipette bis zur Marke 0,5 aufgezogen und sodann mit *Locke*scher Lösung aufgefüllt. Nach entsprechender Durchmischung und Ausfließenlassen der ersten Tropfen wird dann eine Blutkörperchenzählkammer beschickt. Es werden in dem für Leukozytenzählung üblichen Quadranten erst die unbeweglichen Spermien ausgezählt. Sodann werden durch Erwärmung der Zählkammer über der Flamme alle Spermien unbeweglich gemacht und danach sämtlich ausgezählt. Aus der Differenz der Ergebnisse läßt sich der Prozentsatz der beweglichen, aus der Gesamtzahl die Gesamtmenge der Spermien pro cmm errechnen. Die durchschnittliche Menge der Samenfäden beträgt nach *Lode* ca. 60 000 pro cmm. Joël nimmt 60—120 000 pro cmm als Norm an, nach May sind es durchschnittlich 98 000 pro cmm. Wo die Grenze liegt, unterhalb der auf Grund der mikroskopischen Spermauntersuchung eine herabgesetzte Fertilität angenommen werden muß, darüber gehen die Meinungen der einzelnen Autoren noch wesentlich auseinander. Als Anhaltspunkt hierfür mögen die Richtlinien der Amerikanischen Gesellschaft zum Studium der Fertilität gelten, wonach ein als normal zu bezeichnendes menschliches Sperma folgenden Mindestanforderungen genügen soll:

1. Gesamtmenge 2,5 ccm,
2. 40 Millionen Spermien/ccm und 125 Millionen im Gesamtejakulat,
3. Nach 2 Stunden 60—70%, nach 6—8 Stunden 25% progressiv bewegliche Spermien,
4. 80% normal geformte Spermien (Näheres über Morphologie s. u. „Moderne Färbemethoden").

II. Die Bedeutung der Supravitalfärbungen für die Untersuchungen der Spermatozoen

Bei dem ganzen Komplex der Spermabeurteilung, sei es bei der Auszählung der Spermatozoen, bei der morphologischen Beurteilung derselben oder bei der Beurteilung ihrer Beweglichkeit steht man immer wieder vor der Frage: Wann ist ein Spermatozoon als unbeweglich, aber lebendig und wann als tot zu betrachten? Die o. a. Wiederbelebungsversuche helfen zwar einen Schritt weiter, jedoch sind sie nur im positiven Sinne beweisend. Tritt hierbei keine Bewegung auf, so ist dies noch kein Beweis dafür, daß der betreffende Samenfaden abgestorben ist. Diese Frage hilft in gewissem Maße die **Supravitalfärbung** klären.

Es zeigte sich, daß Eosin in wäßriger Lösung die Fähigkeit hat, tote Zellmembranen zu durchdringen und somit die Zellen anzufärben, während lebende Zellmembranen für den Farbstoff undurchlässig sind. Diese Methode wurde schon früher zur Differenzierung von lebenden und toten Zellen verschiedener Art angewandt. Erstmalig verwandte Blom diese Tatsache in der Tiermedizin zur Unterscheidung von lebenden und toten Spermatozoen beim Schaf. Er verwandte hierbei Eosin plus Nigrosin, beides in wäßriger Lösung. William und Pollak übertrugen diese Färbemethode auch auf das menschliche Sperma und kamen — ihrer Angabe nach — zu guten Ergebnissen. Burgos und di Paola entwickelten die Methode weiter im Sinne der Vitalfärbung. Leeb und Rennhofer führten diese Untersuchungen an einem großen Material routinemäßig durch und werteten die Ergebnisse statistisch aus. Sie führten dabei in Parallelversuchen einerseits eine Zählung der a) beweglichen und der b) unbeweglichen Spermatozoen in der Blutzählkammer (nach Verdünnung mit *Locke*scher Lösung) durch, andererseits gleichzeitig die Eosin-Negrosin-Färbung mit Auszählung der a) gefärbten und b) ungefärbten Zellen. Dabei ergab sich bei hoher Basismotilität (d. h. Beweglichkeit bei Erstzählung nach Verflüssigung des Ejakulats) nur eine geringe Differenz der Ergebnisse (bei über 90% beweglicher Spermien 2,4% Differenz), dagegen bei niedriger Basismotilität eine hohe Differenz (z. B. bei 30—40% beweglicher Spermien eine Differenz von 32,33%). Auf Grund dieser Zahlen kommen dann Leeb und Rennhofer zu folgenden Ergebnissen: Mindestens die Hälfte der in frischen Ejakulaten als unbeweglich imponierenden Spermien lebt und hat nur ihre Beweglichkeit verloren oder primär schon nicht mitbekommen. Die beiden Autoren führten dann noch vergleichende Untersuchungen der o. a. Zählmethoden über einen Zeitraum von 24 Std. durch. Es zeigte sich hierbei und ist durchaus verständlich, daß ein Verlust der Beweglichkeit der Spermien früher und in relativ höherem Maße zu beobachten ist als der Verlust des Lebens.

Praktisch den gleichen Versuch führten unabhängig davon Joël und Kwiat durch und kamen zum gleichen Ergebnis. Zur Vereinfachung der Methode wurde hier auf einem Objektträger a) 1 Tropfen mit reinem Sperma, b) ein Tropfen Sperma plus Eosin und c) ein Tropfen Sperma plus *Baker*scher Lösung untersucht. (*Baker*sche Lösung zur „Wiederbelebung": Glukose 3,0; Na_2HPO_4 0,6; KH_2PO_4 0,01; NaCl 0,2; Aqua dest. ad 100,0.)

Schmerold führte bei seinen Untersuchungen ebenfalls die Supravitalfärbung mit Eosinlösung durch. Der Autor hält diese Untersuchung wegen ihrer einfachen und schnellen Durchführbarkeit in jedem Falle als zusätzliches Untersuchungsverfahren für zweckmäßig. Für unentbehrlich dagegen hält Schmerold diese Methode, wenn Sperma zur Untersuchung kommt, das vorher mit Gummi oder anderen immobilisierenden Substanzen in Berührung gekommen ist.

Methode (nach *Leeb* und *Rennhofer*): Auf einen Objektträger gibt man je einen kleinen Tropfen von a) Ejakulat, b) 10%igem wäßrigem Nigrosin und c) 5%igem wäßrigem Eosin. Der Nigrosintropfen soll etwas größer sein als die beiden anderen; der Samentropfen wird bei hoher Spermienkonzentration etwas kleiner, bei niedriger Konzentration etwas größer gewählt. Mit einem Glasstab mischt man zunächst den Samen mit dem Eosintropfen gut durch. Ist eine völlige Homogenisierung erreicht, so wird auch der Nigrosintropfen dazugemengt, so daß schließlich alle drei Flüssigkeiten zu

einem rötlich-schwarzen homogenen Tropfen vereint sind. Der ganze Vorgang soll ca. 10 bis 15 Sekunden, optimal ca. 12 Sekunden dauern. Dieser Mischtropfen wird dann dünn über einem Objektträger ausgestrichen und trocknen gelassen. Unter Ölimmersion betrachtet, zeigt dieser Ausstrich die zur Zeit der Mischung lebenden Spermien farblos, während die toten durch Eosin rot angefärbt erscheinen.

J o ë l und K w i a t stellten Färbeversuche an mit wäßrigen Lösungen von Eosin gelblich ($^1/_2$%ig), Eosin bläulich (1%ig), lichtgrün (1%ig), orangegelb (1%ig) und Benzpurpurin (1%ig). Als die günstigste Substanz erwies sich schließlich das bläuliche Eosin in 1%iger Konzentration. Zur Methode wird hier angegeben: Zu einem Tropfen Sperma gibt man einen Tropfen 1%iger Eosinlösung und betrachtet bei 450facher Vergrößerung.

S c h m e r o l d verwendet zur Färbung 5%ige eosin-physiologische Kochsalzlösung und hält dieses Verfahren für gut.

III. M o d e r n e F ä r b e m e t h o d e n i m S p e r m a t o g r a m m

Nach wie vor ist bei der gründlichen Diagnostizierung eines Spermatogramms die Beurteilung der Morphologie der Spermien im Ausstrich, eventuell im histologischen Präparat unerläßlich.

M ö n c h stellte ein **Spermiogramm** auf, in dem er ca. 50 verschiedene Spermatozoentypen unterscheidet. Eine vereinfachte Einteilung entwickelten S t i a s n y und G e n e r a l e s. Sie beschrieben 20 Formen von Spermatozoen. Die Autoren fanden bei normalen Männern durchschnittlich 81% normale Spermien, 15% mit Kopfveränderungen, 2% mit Mittelstück- und ebenfalls 2% mit Schwanzveränderungen. Sie teilen ein in normale, aplastische, runde, schmale, verjüngte, kleine, große, riesengroße, deformierte Köpfe, Köpfe mit Zytoplasmaanhängsel, mit endosomatischen Veränderungen, dunkel-solid gefärbte, ungefärbt-phantomartige und verkehrt gefärbte Köpfe. Wie man sieht, ist auch diese Einteilung für die Praxis nicht allzu geeignet. Auch die Spermatogramme anderer Autoren, wie von W i l l i a m s, sind ziemlich kompliziert.

M o r p h o l o g i e d e r S p e r m a t o z e n*)

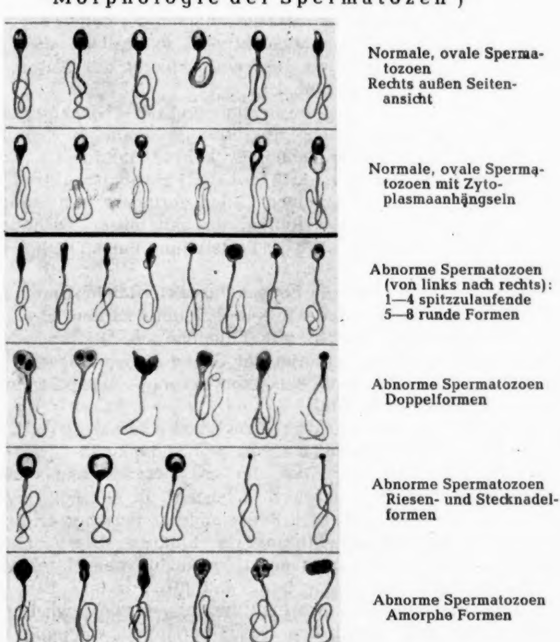


Abb. 2: Schematische Darstellung der möglichen Konfigurationen menschlicher Samenfäden

*) Nach Hotchiss, R. S., Fertility in Men, 1944.

Die günstigste E i n t e i l u n g dürfte von J o ë l stammen, der a) normale Formen, b) unreife Formen, c) Altersformen und d) pathologische Formen unterscheidet.

a) Zu den n o r m a l e n F o r m e n rechnet er als physiologische Variationen die runden, schmalen, verjüngten, die kleinen und die großen Köpfe.

b) Zu den J u g e n d f o r m e n zählen Spermien, die um den Kopf oder Hals, gelegentlich auch um den Schwanz, Zytoplasmareste haben. Diese Zellen sind im Nativpräparat unbeweglich; sie kommen direkt vom Hoden, ohne Reifungsaufenthalt im Nebenhoden. Nach mehrmals aufeinanderfolgendem Geschlechtsverkehr kommen nach J o ë l diese Formen bis zu 60% vor.

c) Als A l t e r s f o r m e n sind Spermien zu betrachten, die endosomatische Veränderungen aufweisen. Hierzu zählen die solidgefärbten und die ungefärbten Köpfe sowie Köpfe mit Vakuolen. Diese Zellen sind nach langer Kohabitationspause zu finden.

d) Schließlich sind die p a t h o l o g i s c h e n F o r m e n aufzuzählen, worunter Spermien mit aplastischen, riesengroßen, deformierten und verkehrt gefärbten Köpfen zählen, desgleichen teratoide Formen (wie zwei Köpfe, mehrere Schwänze, keine Schwänze und dgl.).

In normalen Ejakulaten finden sich außer den Spermien auch die reiferen Phasen der Spermiogenese: Spermatozyten, Präspermatiden und Spermatiden, außerdem Epithelzellen des Nebenhodens. In pathologischen Präparaten können außerdem Spermatogonien, Fußzellen, Riesenzellen, Makrophagen, Leukozyten, Erythrozyten und Harnröhrenepithelien vorhanden sein.

Als günstigste **Färbemethoden** empfehlen die meisten Autoren, wie P o l l a k, B e l o n o s c h k i n und P a l m e r die Hämalaun-Eosin und die Azur-Eosin-Färbung.

M e t h o d e: Auf die entfetteten Objektträger wird das Ejakulat wie beim Blutbild ausgestrichen. Hierauf Lufttrocknung. Bei der H ä m a l a u n - E o s i n - F ä r b u n g wird nun das Präparat bis zu fünf Minuten in Methylalkohol fixiert, daraufhin je zwei Minuten Einwirkung von 70-, 80- und 95%igem Äthylalkohol, dann Abspülen mit Wasser. Nun fünf Minuten lang Färbung mit 5%igem sauren Hämalaun, anschließend Wässerung mindestens 10 Minuten in fließendem Wasser. Sodann Kontrastfärbung zwei bis drei Minuten in alkoholischer Eosinlösung, hierauf Einwirkung von 70-, 90- und 100%igem Alkohol, schließlich Aufhellung in Xylol und Carbolxylol und Eindeckung unter Kanadabalsam.

Bei der A z u r - E o s i n - F ä r b u n g fixiert man das luftgetrocknete Präparat zwei Minuten in Methylalkohol, dann färbt man 20 Minuten mit verdünnter Azur-Eosin-Lösung nach *Giemsa-Romanowsky*, spült mit Aqua dest. ab und bettet das Präparat mit Kanadabalsam unter ein Deckglas. Die jedesmal frisch zu bereitende Farblösung besteht aus 10 Tropfen *Giemsa*-Lösung und fünf ccm Aqua dest.

B a n d m a n n hat eine **Schnellmethode** zur phasenkontrastmikroskopischen Untersuchung von Samenfäden im Ausstrichpräparat ausgearbeitet. Hierbei werden die Spermienausstriche mit 2%iger Osmiumsäure fixiert, in Dibutylphthalat eingebettet und im Phasenkontrastmikroskop betrachtet. Durch diese Methode ist ebenfalls eine gute Differenzierung pathologischer Formen möglich, und es wird die komplizierte Anfertigung eines gefärbten Präparates erspart.

Außer den o. a. Ausstrichpräparaten gibt J o ë l als weitere Methode die **histologische Verarbeitung** des Ejakulats an. Diese Methode erleichtert die Begutachtung der zelligen Elemente, insbesondere der Zellen der Spermiogenese, bei denen sich therapeutische Erfolge früher äußern als an den reifen Spermien. Die Zellstrukturen sind sicherer zu erkennen, eine Azoospermie ist durch die lebhafte Zellausscheidung bei völligem Fehlen der Spermien zu diagnostizieren.

Bei Aspermie durch Verödung der Samenwege oder des spermiogenetischen Gewebes fehlen meist sämtliche Zellen des Keimepithels der Hodenkanälchen.

M e t h o d e: 20 Minuten Zentrifugieren des Ejakulats und Übergießen des Zentrifugats mit 4%igem Formalin. Nach 24 Stunden Abgießen des Formalins und je 24stündige Einwirkung von Alkohol 50- bis 100%ig, täglich um 5% höher konzentriert. Zweimaliges Wechseln des absoluten Alkohols. Nun Alkoholxylolreihe: Je 10 Minuten Lösungen von Äthylalkohol: 9 : 1, 8 : 2, 7 : 3 usw. bis 1 : 9, schließlich reines Xylol. Nun kommt das Material 30 Minuten in Xylolparaffin bei 58° C, dann drei Stunden in Weichparaffin bei 54° C, schließlich drei Stunden in Hartparaffin bei 60° C. In das gleiche Paraffin wird das Ejakulat auch eingebettet. Die Schnitte sollen dünn sein und aus verschiedenen Schichten stammen. Die Färbung geschieht mit Hämatoxylin-Eosin, veentuell auch mit Eisenhämatoxylin und Triacid.

Sind mit o. a. Methoden keine befriedigenden diagnostischen Ergebnisse zu erzielen, so ist oft die **Hodenbiopsie** nicht zu umgehen. H o r n s t e i n hält sogar die histologische Untersuchung einer Probeexzision aus den Hoden für eine der wichtigsten Maßnahmen zur Beurteilung männlicher Fertilitätsstörungen. Der Autor berichtet über 70 derartige Untersuchungen, wobei er in den meisten Fällen annähernd normale Hoden bei Aspermie infolge Verlegung der ableitenden Samenwege fand. Als nächstgroße Gruppe folgt die des primären tubulären Hodenschadens. Ätiologische Hinweise sind nach Ansicht von Hornstein durch die Hodenbiopsie jedoch nur selten zu erzielen.

IV. Die Bedeutung der Phosphatase für die Fortpflanzungsfähigkeit

Kutscher und Wolbergs entdeckten 1935, daß das menschliche Sperma eine besonders hohe Phosphataseaktivität besitzt. Dieselbe ist hervorgerufen durch die **Prostataphosphatase**, deren Optimum bei pH 5—6 liegt. Sie wird durch Magnesiumsalze aktiviert und spaltet α- und β-Glycerin-Phosphorsäure. Insbesondere spaltet die Prostataphosphatase die gesamte Phosphorsäure von der Adenosinphosphorsäure ab. Nach Lundquist ist die wichtigste Aufgabe des Fermentes die Spaltung der Cholinphosphorsäure. Diese Substanz, die vermutlich aus dem Lezithin gebildet wird, ist normalerweise in den Samenblasen vorhanden und kommt erst bei der Ejakulation mit der Prostataphosphatase zusammen. Lundquist stellte fest, daß menschliches Sperma kurz nach der Ejakulation nur ca. 10 mg% anorganisches Phosphat enthält, die Konzentration jedoch an dieser Substanz innerhalb von 20 Minuten auf ca. 64 mg% ansteigt, wobei gleichzeitig der Anteil an organischem Phosphor absinkt. Die Chemie der Prostataphosphatase ist nicht genau geklärt. Nach Kimmig handelt es sich um ein magnesiumhaltiges Proteid. Bekanntlich kommt es bei Prostatakarzinom und dessen Metastasen zu einer vermehrten Bildung dieses Fermentes, das dann auch ins Blut übertritt und hier nachgewiesen wird. Der Zusammenhang zwischen Fertilität und Prostataphosphatase wird auch durch die Tatsache erhärtet, daß in der Pubertät dieses Ferment in der Prostata auf ca. den hundertfachen Wert gegenüber vorher ansteigt. Auch konnte festgestellt werden, daß unter der Medikation von männlichen Keimdrüsenhormonen der Prostataphosphatasewert beträchtlich ansteigt. Umgekehrt verliert bei Mangel an Testosteron und dem daraus folgenden Erlöschen der innersekretorischen Hodenfunktion die Prostata die Fähigkeit zur Phosphatasebildung. Gleichzeitig tritt Atrophie ein. Offensichtlich ist außerdem die Phosphatase nicht nur im Sekret der Vorsteherdrüse vorhanden, sondern auch in den Spermatozoen selbst. Die Spermatozoen enthalten nämlich nach Kimmig selbst nach öfterem Auswaschen noch eine beträchtliche Menge an Adenosintriphosphorsäure-Phosphatase (Adenylpyrophosphatase) (Näheres s. u.).

Auf Grund dieser Tatsachen lag die Annahme nahe, daß zwischen der **Fertilität** eines Mannes und dem **Prostataphosphatasespiegel** in seinem Samen eine Beziehung bestehen müßte. Über dieses Thema führte Nikolowsky eingehende Untersuchungen durch. Der Autor stellte bei einem größerem Patientenmaterial a) die Fertilität nach den üblichen Methoden fest (klinischer Befund, makroskopische Betrachtung des Spermas, mikroskopische Beurteilung des Nativpräparates und des gefärbten Ausstriches). Nun bestimmte er b) den Phosphatasewert, wobei er bei normalen Spermiogrammen den Mittelwert errechnete, bei pathologischen Befunden dagegen eine Einzelauswertung vornahm. Er benützte dabei die folgende Methode:

Das Sperma wird bei 4000 Turen 10 Minuten lang zentrifugiert, dekantiert, 1 : 700 mit Aqua dest. verdünnt und folgendermaßen angesetzt:

0,03 mol glycerin-phosphorsaures Kalium (Merck)	0,3 ccm
0,03 mol Zitrat-HCl-Puffer (gleiche Teile von 105,04 g Zitronensäure plus 100 ccm n NaOH auf 500 ccm H_2O einerseits, sowie andererseits $\frac{n}{10}$ HCl, so daß ein pH von 3,7 gewährleistet ist).	0,7 ccm
Ejakulat	0,1 ccm
Aqua dest.	1,4 ccm
Gesamtvolumen	2,5 ccm
Temperatur	37,0°
Reaktionszeit	30 min.

Nun wird eine kalorimetrische Bestimmung des durch das Ferment aus Glycerinphosphat abgespaltenen P mit dem Photozellenkolorimeter (Hellige) nach Zugabe von Eikonogen, schwefelsaurem Ammoniummolybdat und Wasser zum Reaktionsgemisch vorgenommen, wobei Blaufärbung erfolgt. Man führt hierbei mindestens vier Einzelbestimmungen durch und errechnet den Mittelwert. Das Ergebnis wird in γ P_2O_5 angegeben.

Nikolowsky kommt bei diesen Untersuchungen zu folgenden Befunden:

1. Der Phosphatasemittelwert bei normalem Spermabefund beträgt „100" (bis „250").
2. Bei Phosphatasewerten zwischen 50 und 100 besteht der größte Spielraum hinsichtlich des Alters (25 bis 56 Jahre). Höhere Fermentwerte kommen vorwiegend in den Altersstufen zwischen 40 und 45 Jahren vor.
3. Bei der Relationsstellung zwischen Phosphatasewerten und Spermamenge zeigt sich, daß große Mengen (8 bis 9 ccm) nur bei Phosphatasezahlen unter 100 oder über 300 erreicht werden, während mengenmäßig durchschnittliche Ejakulate (2,0 bis 3,5 ccm) Zahlen zwischen 75 und 225 aufweisen.
4. Ein Unterschied der Phosphatasewerte bei verschiedenen Konsistenzgraden besteht nicht.
5. Sichere Relationen zwischen Phosphatasespiegel und Farbe oder Geruch des Spermas bestehen nicht.
6. Die Menge der Spermien ist unabhängig vom Phosphatasewert. Dagegen konnte Azoospermie nur bei Werten von 86 bis 333 festgestellt werden, nicht also bei sehr hohen oder sehr niedrigen Fermentmengen.
7. Die verschiedenen Beweglichkeitsgrade können allen möglichen Phosphatasezahlen zugeordnet sein. Bei verminderter Beweglichkeit treten jedoch vorwiegend Werte unter 100 und zwischen 150 und 200 auf.
8. Pathologische Spermienformen treten häufig bei hypo- und hypernormalen Phosphatasewerten unter 100 und über 300 auf.

Dietz führte nach der Methode von *Gomori* histochemische Untersuchungen durch. Er wies die **Phosphatase in den Zellen des Ejakulats** nach und bestimmte die Lokalisation und Konzentration.

Methode: Die in 96%igem Alkohol fixierten Ejakulatausstriche werden in einer Substratpufferlösung (s. u.) bei 37° bebrütet.

Substrat:			
	Sol. Natr. glycerophosph.	2%	10,0
	Sol. Natr. barbitur	2%	10,0
	Sol. Magnes. sulf.	2%	20,0
	Sol. Calc. chlorat.	2%	5,0
	Aqua dest.		ad. 50,0

Die Präparate werden in verschiedenen Zeitabständen aus der Lösung entnommen. Das von der Phosphatase freigesetzte Phosphat fällt in der Zelle als $Ca_3\,(PO_4)_2$ aus und wird in schwarzes Kobaltsulfid übergeführt (Imprägnation).

Dietz fand bereits nach wenigen Minuten Wirkungsdauer des Fermentes eine beginnende Imprägnation der Zellen der Spermiogenese. Die Spermien selbst imprägnierten sich dagegen erst nach Stunden. Auf Grund dieser Tatsache scheinen die Zellen der Spermiogenese eine höhere Phosphataseaktivität zu besitzen als die reifen Spermien. Die Imprägnation geht nach Ansicht des Autors sukzessive mit der Ausreifung einher.

Dietz dürfte somit durch die Bestimmung der Phosphataseaktivität der Samenzellen und deren Entwicklungsstadien ein Kriterium für die Ausreifung gefunden haben. Er konnte gleichzeitig die Beobachtung machen, daß die durch höhere Phosphataseaktivitätsgrade als jugendlicher zu erkennenden Zellen geringere Motilität zeigten. Durch die Bestimmung des Reifegrades mit dieser Methode dürfte uns ein gewisser Maßstab für die Feststellung eines Therapieerfolges gegeben sein.

Kaiser führte ebenfalls **Phosphataseaktivitätsbestimmungen** am menschlichen Sperma durch und kam ebenfalls zu dem Ergebnis, daß die alkalische Phosphatase mit Zunahme der Reifung der Zellelemente abnimmt. Er vermutet auf Grund dieser Tatsache, daß zur Ausreifung der Gonaden Phosphorylierungs- und Dephosphorylierungsprozesse nötig sind.

V. Die Bestimmung der Fruktose und ihre Bedeutung für die Fortpflanzungsfähigkeit

Mann wies 1946 nach, daß der im Spermaplasma vorhandene Zucker ausschließlich aus Fruktose besteht. In der Folgezeit arbeiteten sowohl er als auch eine Reihe anderer Forscher an der Frage über die **Bedeutung der Fruktose** im Ejakulat. Die Arbeiten von Mann beruhen hauptsächlich auf tiermedizinischen Untersuchungen am Stiersperma. Der Autor fand, daß die Fruktose hauptsächlich von den Samenbläschen gebildet und abgesondert wird und ihre Bildung von den männlichen Sexualhormonen abhängig ist. Der Anfangsfruktosespiegel ist deshalb als Test für die hormonelle Funktion der Hoden zu betrachten. Mann betrachtet den Fruktosespiegel als zuverlässiges Maß für die Aktivität der Spermatozoen. Er fand eine Beziehung zwischen der Glykolyse im Stiersamen und der Menge und Beweglichkeit der Spermatozoen. Bei Azoospermie und Nekrospermie konnte er keinen Fruktoseverbrauch feststellen. Bei Bewegungseinschränkung fand er eine geringere Stärke der Fruktolyse.

Birnberg, Sherber und Kurzrok führten die gleichen Untersuchungen beim Menschen durch. Sie kamen zu gleichen Ergebnissen wie Mann, nämlich, daß die Höhe der Fruktolyse der Motilitätsstärke der Spermatozoen in der Samenflüssigkeit direkt proportional ist. Der anfängliche Fruktosespiegel im Sperma sei abhängig von der Qualität dieses Spermas und seiner Freiheit von krankhaften Eigenschaften.

Ähnliche Untersuchungen führten Raboch und Hradek an 181 Ejakulaten von 128 Patienten mittels der von *Roe* angegebenen

Modifikation der *Seliwanow*-Reaktion **(fotokolorimetrische quantitative Fruktosebestimmung)** durch. Sie schlossen dabei auf Grund ihrer Ergebnisse, daß ausreichende Fruktosemengen bei der Mehrzahl der Astheno- bzw. Oligozoospermiefälle und gleichzeitig beobachteter hoher Prozentsätze morphologisch defekter Spermienformen darauf hinwiesen, daß eine verminderte Spermatozoenvitalität nicht einem Mangel an Ernährungsstoffen, sondern der Unzulänglichkeit der Samenfäden selbst zuzuschreiben sei. Außerdem untersuchten sie das Sperma von Patienten, die hohe Testosteronderivatdosen erhalten hatten. Hierbei zeigte sich, daß diese Behandlung bei androgengesättigten Männern keinen entscheidenden Einfluß auf die Fruktoseausscheidung ausübt. Von Ejakulaten, deren Fruktosewert zwischen 0 und 15 mg%o liegt, wird angenommen, daß sie sich vorwiegend aus den ebenfalls Fruktose enthaltenden Prostatasekreten zusammensetzen und keine Samenblasensekrete enthalten. Werte zwischen 20 und 60 mg% wurden nicht beobachtet. Fruktosewerte von 60 mg% aufwärts wurden von den oben genannten Autoren als Beweis betrachtet, daß das Ejakulat auch Samenblasensekrete enthielt. Bei der Mehrzahl der untersuchten Männer mit gestörter Zeugungsfähigkeit wurden normale Fruktosewerte gefunden. Daraus schlossen die Autoren auf eine ausreichende Androgensättigung der betreffenden Patienten.

Nach der gleichen Methode arbeiteten Gropper und Nikolowski zur Klärung der Frage, inwieweit die Bestimmung der **Fruktosewerte im Sperma** bei der Beurteilung der **Zeugungsfähigkeit** des Mannes von Wert ist. Sie fanden keine Altersabhängigkeit des Fruktosespiegels, sondern kamen bei Männern von 16 bis 60 Jahren zu durchschnittlichen Werten von 150 bis 300 mg%. Werte unter 200 mg% wurden nur bei weniger als 4 Tage dauernder Enthaltsamkeit, Werte über 200 mg% fast nur bei länger als 4 Tage dauernder Karenz festgestellt. Somit scheint der Fruktosegehalt (ähnlich wie der Phosphatasespiegel) mit der Dauer der Karenz zuzunehmen. Bei hohem Fruktosegehalt zeigte sich, daß hierbei im allgemeinen eine Normozoospermie vorhanden war. Ein quantitativ normaler Spermiengehalt wurde bei sämtlichen Fruktosewerten gefunden, während sich bei mäßiger Oligozoospermie und Azoospermie nur Werte unter 350 mg% fanden, bei hochgradiger Oligozoospermie nur Werte unter 250 mg%. Höhere und höchste Fruktosewerte kamen nur bei einem hohen Prozentsatz von normal geformten Spermien vor, während bei einem niedrigen Fruktosegehalt alle nur möglichen Prozentzahlen anzutreffen waren. Die letztere Feststellung stimmt allerdings nicht mit den Angaben von Eichenberger und Goosen überein, die den Fruktosegehalt völlig unabhängig von der morphologischen Qualität des Ejakulats fanden. Gropper und Nikolowski gelangen zusammenfassend zu dem Ergebnis, daß

a) hoher Fruktosegehalt des Ejakulats vorkommt bei langer Karenz, großem Ejakulatvolumen, quantitativ und qualitativ normaler Spermiogenese sowie bei manchen zentralnervösen Krankheitszuständen,

b) niedriger Fruktosegehalt dagegen bei kurzer Karenz, kleinem Ejakulatvolumen, quantitativ und qualitativ unternormaler Spermiogenese, bei mangelnder Ejakulatverflüssigung sowie bei chronischen Krankheitszuständen im Bereich von Nebenhoden, Samenleiter, Samenblasen und Prostata.

Im Gegensatz dazu findet Schirren, Hamburg, den Fruktosegehalt des Spermas unabhängig von der morphologischen Qualität des Samens. Dagegen hält er enge **Beziehungen zwischen Fruktolyse und Spermienmotilität** für gegeben (s. u.). Die alleinige Bestimmung des Fruktoseinitialwertes hält er nur insofern für verwendbar, als bei abnorm erniedrigtem Fruktosewert eine hormonelle Insuffizienz zu vermuten ist (Androgenmangel). Im übrigen glaubt er, daß lediglich die Fruktolyse für die Beurteilung der Zeugungsfähigkeit des Mannes herangezogen werden kann. Er kam dabei zu dem Ergebnis, daß die Fruktosewerte im Laufe von 5 Stunden um so weniger abfielen, je pathologischer das Sperma zusammengesetzt war. Insbesondere glaubt Schirren, daß durch die fortlaufende Bestimmung des Fruktosegehaltes ein Rückschluß auf die Motilität der Spermatozoen gezogen werden kann.

Tyler führte **Fruktosebestimmungen** durch **bei gleichzeitigen Testosterongaben** und kam dabei zu folgenden Ergebnissen: 1. Fruktosebestimmungen beim gleichen Individuum zu verschiedenen Zeiten zeigen keine konstanten Werte. 2. Unter der Therapie von Androgenen oder anderen sexuell stimulierenden Substanzen ändern sich die Fruktosewerte nur dann, wenn vorher eine erhebliche endokrine Störung bestanden hat. 3. Gewisse therapeutische Substanzen (z. B. Testosteron) sind fähig, die Steroidverhältnisse im Körper zu ändern, was Tyler an der Ausscheidung von 17-Ketosteroiden nachwies.

Die **Methode der Fruktosebestimmung** wurde von Roe entwickelt. Wir geben hier zwei Modifikationen nach Raboch und Hradek (1) und Davis-Mc Cune (2) an.

1. Das Sperma wird zur Einstellung der Spermatozoenbewegung 15 Minuten 60° C ausgesetzt. Nach gründlichem Mischen der so gewonnenen Samenprobe werden 0,1ccm abgemessen und mit Aqua dest. auf 2ccm verdünnt; anschließend werden der Aufschwemmung 2 ccm 0,1%iger Resorcinlösung in 96% Alkohol und 6 ccm konzentrierte Salzsäure zugesetzt. Diese Mischung wird 7—10 Minuten im Wasserbad bei 80° C erwärmt, danach unter fließendem Wasser abgekühlt und im *Klett-Summerson*schen Fotokolorimeter unter Verwendung eines Grünfilters (Nr. 55) kolorimetriert. Das Fotokolorimeter wird auf Aqua dest. eingestellt. Bei jeder Analysenserie wird eine Blindprobe von 2 ccm Aqua dest. und gleicher Reagenzienmenge wie bei den analysierten Proben durchgeführt und nach deren Ergebnissen die Extinktionswerte der einzelnen Proben korrigiert. Als Standardlösung wird eine 200 mg%ige Fruktoselösung in Aqua dest. mit einigen Tropfen Toluen zur Konservierung benutzt.

2. Auf 1 ccm Ejakulat werden 0,5 mg kristallines Penicillin und 0,1 ccm 1/4 mol. Phosphatpuffer gegeben. Nach Abzug von 0,1 ccm für die erste Fruktosebestimmung (bei Fruktolysebestimmung) wird der Samen in einem sterilen Sedimentröhrchen verschlossen und bei einer Temperatur von 38° C im Brutschrank aufbewahrt.

0,1 ccm Ejakulat, in der Blutzuckerpipette aufgezogen, wird mit Aqua dest. im Reagenzglas auf 4,0 ccm aufgefüllt. Dazu 2,0 ccm 10%ige Zinksulfatlösung und 2,0 ccm n/10-Natronlauge. Diese Lösung wird 2 Minuten im kochenden Wasserbad erhitzt, im kalten Wasser abgekühlt und dann filtriert. Vom klaren Filtrat nimmt man 2,0 ccm, dazu 2,0 ccm Resorcinlösung (0,1% in 90%igem Alkohol) und 6 ccm verdünnte Salzsäure (1 Teil Wasser und 5 Teile HCl). Für einen Blindwert, gegen den die Versuchslösung photometriert wird, nimmt man an Stelle des Filtrats 2 ccm gesättigte Benzoësäurelösung. Sonst wird der Blindwert genauso wie der Vollwert behandelt. Nach kräftigem Schütteln stellt man die Reagenzgläser 8 Minuten in ein Wasserbad von 80° C und kühlt anschließend unter fließendem Wasser. Photometriert wird der Vollwert gegen den Blindwert bei 10 mm Schichtdicke und Filter S 49 im Fotometer *Eppendorf*.

VI. Die Theorie der Wirkung der Spermienhyaluronidase auf die Hyaluronsäure im Mantel des Eis.

Schon 1826 entdeckte van Baer, daß das Säugetierei in einem gelatinösen Schleimklümpchen eingebettet ist. Wie wir heute wissen, handelt es sich um Follikelzellen, die durch Hyaluronsäuregel miteinander verbunden sind. Long konnte 1912 feststellen, daß der Cumulus oophorus sich auflöst und damit die Eier von den anhaftenden Follikelzellen entblößt werden, wenn eine Suspension lebender Spermatozoen zugefügt wird. Long glaubte damals, daß es sich um eine Wirkung der lebenden Spermatozoen handelt. Jamane, Pincus und Enzmann konnten jedoch nachweisen, daß auch durch Filtrate von getöteten Spermatozoen die gleiche Wirkung hervorgerufen wird. Somit lag der Schluß nahe, daß es sich hierbei um Fermentwirkung handelt. Bei Versuchen mit proteolytischen Fermenten, wie Trypsin, löste sich zwar der Cumulus oophorus auf, gleichzeitig wurde jedoch auch die Corona radiata und das Ei selbst angegriffen. Bei den Versuchen zur Klärung dieser Frage konnte dann von verschiedenen Autoren (s. Schmidt und Wallenfels) in den Spermatozoen ein muzinspaltendes Ferment, die **Hyaluronidase** nachgewiesen werden. Diese Substanz löst zwar den Kumulus auf, schädigt jedoch nicht die Corona radiata oder das Ei selbst. Die gleiche Wirkung zeigten auch Hyaluronidasepräparate aus Bakterien oder Schneckengift.

Nach Wallenfels ist die **Hyaluronidasewirkung** um so größer, je höher die Zahl der Spermatozoen im Samen ist. Man kann somit annehmen, daß die Hyaluronidase von den Spermatozoen selbst gebildet wird. Dies wäre eine Erklärung für die für eine sichere Befruchtung notwendige hohe Spermienzahl. Für diese These sprechen die Arbeiten von Leonard und Kurzrok und von Rowlands. Diese Autoren konnten nachweisen, daß man für die Erzielung einer 50%igen Befruchtungsrate mit dem sechsten Teil der Spermatozoen auskommt, wenn man gereinigte Hyaluronidase zusetzt. Die therapeutische Anwendung dieser Substanz, von der man sich in dieser Hinsicht manches erhoffte, hat jedoch nach Siegler und Tafel nur wenig oder keine Erfolge gezeigt. Nach Wallenfels ist die Hyaluronidase durch ihre Fähigkeit, den Cumulus oophorus aufzulösen, zweifelsohne von Bedeutung. Inwieweit dies allerdings überhaupt notwendig ist, ist offenbar noch nicht völlig geklärt. Bei Ratten konnte nachgewiesen werden, daß nach natürlicher Begattung bei völlig erhaltenem Kumulus bereits Spermien in die Zona pellucida eingedrungen waren. Hierbei ist allerdings zu

beachten, daß der Hyaluronidasespiegel im Samen bei den verschiedenen Tierarten stark schwankt und damit wohl auch ein etwas verschiedener Befruchtungsmechanismus anzunehmen ist. Somit dürfte das Vorhandensein einer ausreichenden Menge Hyaluronidase für das Zustandekommen einer Befruchtung zwar nicht entscheidend sein, jedoch immerhin im Sinne einer Begünstigung auf den Vorgang einwirken.

Schrifttum: van Baer, K. E.: Entwicklungsgesch. d. Tiere I. Königsberg (1828). — Baker: Quart. J. exp. Physiol., 20 (1930), S. 67. — Bandmann, H. J.: Phasenkontrastmikr. Unters. v. Samenfäden. Vortrag 23. Dtsch. Derm.-Tagung, Wien (1956). — Bayle, H. u. Bessis, M.: Presse méd., 59 (1951), 82, S. 1770. — Bimberg, Ch. E., Sherber, D. A. u. Kurzrok, R. L.: Amer. J. Obstet. Gynec., 63 (1952), 4, S. 877—879. — Bischoff, L. Th.: Müllers Arch., 422 (1847). — Blom, E.: Fertil. and steril., 1 (1950), S. 176. — Blumenbach, J. F.: Handbuch der Naturgesch. Göttingen (1803). — Borelli, S.: Augsburger Fortbildungstage für prakt. Med., 9. Vortragsreihe. — Ders.: Fortschr. prakt. Dermat. (1952), S. 239—252. — Ders.: Hautarzt, 4 (1953), 7, S. 309—315. — Ders.: Med. Klin., 49 (1954), 30, S. 1201. — Ders.: Münch. med. Wschr., 96 (1954), 24, S. 709. — de Buffon: Sämtliche Werke. Bd. 3. Dtsch. Übers. v. B. Rave. Düsseldorf (1840). — Burgos, M. H. u. Paola di, G.: Fertil and Steril, 2 (1951), S. 542. — Broman: Anat. Anz., 17 (1900), S. 20. — Crew, F. A. E. u. Miller, W. C.: Hum. Steril. Eugenic Rev., 23 (1931), S. 127. — Cutler: J. microskop. Soc. (1886), S. 581. — Daris, M. E. u. Cune, M.: Fertil and Steril, 1 (1950), S. 362. — Dietz, M.: Inaug. Diss. Marburg a. d. Lahn (1950). — Duran, R.: C. R. Soc. Biol., 99 (1928), S. 6. — Ders.: J. exp. Med. (Am.), 58 (1933), S. 161. — Ehrenberg: Die Infusionstierchen. Voss, Leipzig (1848). — Eichenberger, E. u. Goosens, O.: Schweiz. med. Wschr. (1950), S. 1073. — Fabrizio: Zit. bei Nordenskjöld: Gesch. d. Biol. Fischer, Jena (1926), S. 108. — Flemming, A.: Z. wiss. Mikr., 6 (1889), S. 39. — Ders.: Arch. mikr. Anat., 45 (1895), S. 1. — Fürbringer: S. B. Jena, Ges. med. u. Naturw., 17 (1882). — Ders.: Nothnagels spez. Path. u. Therap., 19 (1899), S. 178. — Giese, H.: Die Sexualität d. Menschen. F. Enke, Stuttgart (1955). — Gellhorn: Pflügers Arch. ges. Physiol., 185 (1920), S. 263. — Ders.: Dgl., 193 (1922), S. 554, dgl., 216 (1927), S. 181. — Gleichen, V.: Abhandl. über die Samentierchen. Winterschmidt, Nürnberg (1778). — Grohé: Virchows Arch. path. Anat., 32 (1865), S. 401. — Gropper, H.: Ärztl. Forsch., 8 (1954), 12, I/S. 560. — Gropper, H. u. Nikolowski, W.: Dtsch. med. Wschr., 27 (1954), S. 1926—1930. — Günther: Pflügers Arch. ges. Physiol., 48 (1907), S. 551. — Haller: Elementa physiol., 7 (1778), S. 517 (Lausanne). — Hammen: Studies on impaired Fertility in Man. E. Mungksgaard, Copenhagen-London (1944). — Hansdorf: Z. Mikr., 44 (1927), S. 327. — Harvey, W.: Zit. bei Nordenskjöld S. 121. — Heydenhain: Arch. mikr. Anat., 27 (1886). — Henle, J.: Handbuch d. systemat. Anat. d. Menschen. Eingew. (1866). — Hertwig, O.: Handbuch d. Entwicklungslehre d. Wirbelt. Bd. 1, Fischer, Jena (1906). — Hirschler u. Monné: Z. Zellforsch., 1 (1928), S. 201. — Hornstein, O.: Histolog. u. histioenzymat. Unters. an Hodenbiopsien. Vortr. 23. Dtsch. Derm.-Tagung, Wien (1956). — Jahnel: Klin. Wschr., 17 (1938), S. 1273. — Jamane, J.: Cytologia, 1 (1930), S. 394; 6 (1935), S. 474. — Joël, Ch.: Studien am menschl. Sperma. Basel (1953). — Joël, Ch. u. Kwiat, S.: Schweiz. med. Wschr., 18 (1955), S. 428. — Joël, Ch.: J. Lab. klin. Med., 24 (1939), S. 970. — Ders.: Schweiz. med. Wschr., 16 (1942), S. 440. — Joël, Ch. u. Pollak: Mschr. Geburtsh. Gynäk., 109 (1939), S. 91. — Dies.: Helv. med. Acta, 7 (1940). S. 1. — Käch: Ciba Z., 120 (1950), S. 4407. — Kaiser, B.: Z. Haut- u. Geschl.-Kr., 10 (1950), 9, S. 393. — Kimming, J.: 1. Symp. d. Dtsch. Ges. f. Endokrinol., 171 (1955). — Kölliker, V.: Beitr. z. Kenntn. des Geschl. Verh. Berlin (1841). — Kutscher, W. u. Wolbergs, H.: 3. Physiol. Chem., 236 (1935), S. 237. — Lane-Roberts, Sharman, Walker u. Wiesner: Steril. u. Impaired Fertil. Hamish Hamilton, London (1939). — Ledermüller: Physikal. Beobacht. d. Samentierchens. Monatsh. Nürnberg (1756). — Leeb, H. u. Rennhofer, G.: Wien. med. Wschr., 44 (1954), S. 877. — Lenz: Zit. n. Stieve in v. Moellendorfs Handb. mikr. Anat. d. Menschen, 7 (1930), 2, S. 110. — Leonard, S. L. u. Kurzrok, R.: Endocrinology (1946), 37, S. 171; 39, S. 85. — Long, J. A.: Univ. Calif. Publ. Zool., 9 (1912), S. 105. — Lundquist, F.: Nature, 158 (1946), S. 710. — Malpighi, M.: Zit. bei Nordenskjöld S. 162. — Mann, T.: Biochem. J. (1945), 39, S. 451; 39, S. 458. — Ders.: Nature, 156 (1945), S. 80. — Ders.: Biochem. J. (1946), 40, S. 481. — Ders.: Lancet, 1 (1948), S. 446. — Ders.: Metabolism of Semen. Adv. in Encymology, IX (1949). — Mann, T. u. Parsons: Biochem. J., 46 (1950), S. 440. — Mann, T. u. Lutwak-Mann: Physiol. Rev., 31 (1951), S. 27. — Mantegazza: Gazz. med. ital. Lombardia (1866). — Ders.: J. Anat. Physiol., 5 (1868), S. 181. — Ders.: Gazz. Osp. (1887), Nr. 11/12. — Martin, Ch.-N.: Hat die Stunde H geschlagen? S. Fischer, Berlin (1955). — May, C. F.: Ergebnisse routinemäß. Fertil. Unters. Inaug. Diss. Gießen (1956). — Michael u. Joël, Ch.: Schweiz. med. Wschr., 33 (1937), S. 757. — Mönch: Amer. J. Surg., 47 (1940), S. 586. — Ders.: Z. Geburtsh. Suppl., 99 (1931). — Müller, O. F.: Vermium historia. Kopenhagen (1773). — Nikolowski, W.: Dermat. Wschr., 5 (1949), S. 132; 8 (1949), S. 237. — Nowakowski (Hamburg): In: Die Sexualität d. Menschen v. Giese. Stuttgart (1955). — Nordenskjöld: Gesch. d. Biol. Fischer, Jena (1926). — Pallas: Zit. bei Ehrenberg s. d. — Pincus, G. u. Enzmann, E. V.: J. exp. Zool., 73 (1936), S. 195. — Pollak: Prakt. Lék. (tsch.), 18 (1937). — Posner: Berl. klin. Wschr., 42 (1905), S. 1119. — Prévost u. Daumas: Mém. Soc. Physiol. et hist. nat. de Genève (1821). — Dies.: Ann. Soc. nat. Paris, 1 (1824), 167, S. 274. — Raboch, J. u. Hradek, J.: Endokrinologie, 31 (1954), H. 3/4. — Roe, S. H.: J. biol. Chem., 107 (1934), S. 15. — Rosenmund, H.: Unters. über die saure Phosphataseaktivität. Habil.-Schrift. Basel (1953). — Rowlands, I. W.: Union Intern. Sci. biol. Ser. B., 3 (1948), S. 12. — Schirren, C.: Medizinische, 24 (1955), S. 872. — Schmerold, W. L.: Hautarzt, 8 (1957), S. 179, S. 224, S. 272. — Schmidt, H.: Ergebn. Hyg. Bakt., 24 (1941), S. 365. — Schweigger: Arch. mikr. Anat., 1 (1865), S. 2. — Seliwanow, J.: Berl. dtsch. chem. Ges., 1 (1887), S. 181. — Siegler, S. L.: Amer. Soc. f. Study of Sterility. 3rd ann. Convention (1947). — Sims: N. Y. St. J. med., 8 (1868), S. 393. — Spallanzani: Expériences pour servir à l'histoire de la generation des animaux. Genf (1785), 102, Chirol. — Steen, St. Gg.: Derm. Wschr., 127 (1953), S. 2. — Steinach: Pflügers Arch. ges. Physiol., 56 (1894), S. 304. — Stern: Principles of Human Genetics. H. W. Freeman, San Francisco (1949). — Ders.: Fertil. and Steril., 1 (1950), S. 407. — Stiasny, H.: Unfruchtbarkeit beim Manne. F. Enke, Stuttgart (1954). — Stiasny, H. und Generales: Erbkrankheit u. Fertilität. Enke, Stuttgart (1937). — Stigler: Pflügers Arch. ges. Physiol., 155 (1914) ,S. 201. — Tafel, R. E., Titus, P. u. Whigtman, W. W.: Amer. J. Obst. Gynec., 55 (1948), S. 1023. — Tschumi: Gynaecologia, 121 (1946), S. 169. — Tyler, E. T.: Fertil. and Steril., 6 (1955), S. 247. — Uchigaki: Jap. J. Obst., 10 (1927), S. 19; 10 (1927), S. 5. — Verschuer, O. Frhr. v.: Die Sexualität des Menschen. Herausgeg. v. H. Giese. Stuttgart (1955), S. 215 ff. — Wagner: Müllers Arch. (1835), S. 220. — Wallenfels, K.: Angew. Chemie, 54 (1941), S. 234. — Ders.: Chem. Grundlagen v. Sexualität u. Befruchtung in H. Giese: Die Sexualität d. Menschen. F. Enke, Stuttgart (1955), S. 153 ff. — Williams, W. W.: Fertil. and Steril., 1 (1950), S. 199. — Williams, W. W. u. Pollak, O. J.: Fertil. and Steril., 1 (1950), S. 179.

Anschr. d. Verff.: Dr. med. Mohammed-Ali Amin (USA) u. Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. Siegfried Borelli, München 15, Dermat. Univ.-Klinik, Frauenlobstr. 9.

Buchbesprechungen

F. Büchner: **Vom geistigen Standort der modernen Medizin.** Gesammelte Vorträge und Reden zur medizinischen Anthropologie. 156 S., Hans Ferdinand Schulz Verlag, Freiburg i. Br. 1957. Preis: kart. DM 8,50.

Wer die beiden Lehrbücher von Franz Büchner (über allgemeine und spezielle Pathologie) kennt, weiß, daß sie nicht von einem trockenen Spezialisten geschrieben sind, sondern von einem zwar in seinem Fachgebiet gründlich erfahrenen Forscher, aber auch von einem guten Kenner der philosophisch-theologischen Grenzgebiete. Es ist deshalb verständlich, wenn er sich zu den Fragen der medizinischen Anthropologie äußert, und gerade ein Nachfahre *Rudolf Virchows* hat dieses Recht, um die immer wieder *Virchow* nachgesagte törichte Erzählung, daß er bei Sektionen niemals eine „Seele" gefunden habe, ad absurdum zu führen.

Dazu kommt, daß die Medizin unserer Tage, nachdem sie den Zwang eines materialistisch-mechanistischen Menschenbildes überwunden hat, in Gefahr gerät, das Primat des Seelisch-Geistigen zu verabsolutieren und die Krankheit nur als ein Symbol tiefenseelischer Kräfte anzusehen. Die tägliche Schulung zu nüchterner Beobachtung bewahrt den Verfasser vor beiden Irrwegen.

Er nennt seine 7 Vorträge den Versuch, den geistigen Standort der modernen Medizin zu finden. Er bestimmt ihn, indem er von bedeutungsvollen Tatsachen der allgemeinen Biologie, bereichert durch Beispiele aus der allgemeinen Pathologie, ausgeht, um dann zu der Einsicht von der Leib-Seele-Einheit des Menschen zu kommen.

Im ersten Vortrag (vor der Freiburger Naturforschenden Gesellschaft am 12. 1. 39 gehalten) wird vorwiegend die Leiblichkeit des Menschen durch einige biologische und pathologische Phänomene geschildert. Es wird gezeigt, daß auch der menschliche Organismus eine hierarchische Gliederung darstellt, wobei die Unwiederbringlichkeit der Lebensabläufe und der allmähliche Verlust der Potenzen erkennbar wird. Die biologische Innenwelt des Menschen ist durch ein eigenartiges Gefüge mit der sich wandelnden Außenwelt verbunden. In diesem Kontakt ist dem menschlichen Organismus eine bestimmte Regulationsfähigkeit zu eigen, die in der Pathologie unter Umständen eine zweckwidrige Zwangsläufigkeit offenbart. Denn durch Domestikation, Verstädterung und Technisierung hat sich das natürliche menschliche Gefüge zwischen Umwelt und Organismus gelockert, und die menschliche Ratio ist an seine Stelle getreten.

Im zweiten Vortrag (das Bild des Menschen in der modernen Medizin, gehalten in der Universität Freiburg am 24. 1. 46) liegt dann ein wichtiger Nachdruck der biologischen Gedankengänge auf dem Nachweis, daß von der Seele die leiblichen Funktionen beeinflußt werden, daß das vegetative Leben des Menschen umhüllt und erhöht wird durch die entscheidende Schicksalsmacht seiner Individuation: durch seine Geist-Seele.

So kann der dritte Vortrag (vom Wesen der Leiblichkeit, Beuroner Hochschulwoche am 14. 9. 48) die Anschauung vom Wesen der menschlichen Leiblichkeit noch dahin näher ausführen, daß Leib und Geist-Seele unauflöslich miteinander verbunden sind: es gibt keine Leib-abgelöste Seele, keinen Leib-fernen Geist, wobei allerdings diese Verflechtung ein für unser Erkennen undurchdringliches Geheimnis bleibt.

Dadurch wird aber der Mensch mit dem Tier zwar genetisch verwurzelt — die leibliche Kontinuität zwischen tierischen Vorfahren und dem Menschen muß zugegeben werden —, aber typologisch ist mit dem Menschen ein neues Prinzip in die Welt des Lebendigen gekommen: seine praktisch-technische Intelligenz und die Erahnung des in seinem Geist sich erhellenden metaphysischen Grundes. Dies der Inhalt des vierten Vortrages (Mensch und Umwelt, Universität Freiburg 14. 1. 49).

Da das Bisherige allzu einfach mit dem Schlagwort der „psychosomatischen" Medizin abgetan werden könnte, folgt im fünften Vortrag (Bremer Fortbildungskurs 19. 9. 52) eine grundsätzliche Stellung-

nahme zu ihrer Problematik. Die wichtige Erkenntnis, daß nicht selten akute oder chronische psychische Fehlentwicklungen die Ursache von Krankheiten sind, wird anerkannt, aber die Verallgemeinerung des psychosomatischen Prinzips auf alle Krankheiten wird abgelehnt. Die Wissenschaft der Medizin bleibt „an den Felsen der Naturwissenschaft" geschmiedet, doch kann sie eine bipolare Struktur annehmen, indem die Problematik des Psychischen, des Subjektiven und Personellen und ihre Bedeutung für die Pathogenese in die Medizin einbezogen und so eine wissenschaftliche Anthropologie aufgebaut wird.

Im sechsten Vortrag (die moderne Medizin im Spannungsfeld der Fakultäten; Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte 12. 9. 54) wird weiter ausgeführt, daß der menschliche Leib auch nicht als Substrat eines Prozesses psychischer Überformung gedacht werden kann (*N. Hartmann*). Die Pathologie bietet Beispiele, daß keine Überformung des Körperlichen durch die Psyche stattfindet, kein Vorher oder Nachher, sondern nur ein Gleichzeitiges. Es muß also eine unauflösbare leib-seelische Einheit des Menschen angenommen werden.

Die Deutung der Krankheit als alleiniger Ausdruck der Tiefenpsyche ist, wie die Gruppe der Erbkrankheiten beweist, abzulehnen. Die Heilung muß am Körperlichen ansetzen, wenn sie auf die Wurzel der Krankheit stoßen will.

Die naturwissenschaftliche Medizin muß aber die Ergebnisse der Geisteswissenschaften und der Theologie unangetastet lassen und umgekehrt, dann wird sich jene Kluft schließen, die seit *Galileis* Zeiten zwischen ihnen aufgebrochen war. Denn der Mensch ist von seinen naturhaften Voraussetzungen her nicht restlos zu begreifen. Er gelangt nur zu sich selbst, wenn in ihm die Hülle des Naturhaften aufgebrochen wird.

Der siebente Vortrag (Person und Natur in der modernen Medizin; 500-Jahr-Feier der Universität Freiburg 27. 6. 57) zeigt, daß die Frage nach dem Wesen menschlicher Leiblichkeit das zentrale Thema der Medizin geblieben ist. Fragen wir nach Wesen und Ursache der Krankheiten, so kann man die Antwort vom Naturhaften aus so geben, daß die Krankheit die naturgegebene Stufe auf dem Wege des Menschen zum Tode ist — vom Spirituellen aus aber auch so, daß sie die Frucht seiner Freiheit, also das Ergebnis seiner individuellen Biographie sei.

Die Naturbedingtheit der Krankheit gründet sich auf die Tatsache, daß der Mensch ein Teil des Kosmos ist. Sie läßt sich an den Erbkrankheiten, Alters- und Mangelkrankheiten, aber auch an den Infektions- und Geschwulstkrankheiten nachweisen.

Nun ist aber auch durch die psychoanalytischen Forschungen dargetan, daß das psychische Verhalten des Menschen aus der Schicht des Unbewußten beeinflußt werden kann und daß das triebhafte Unbewußte das menschliche Bewußtsein bis ins Krankhafte zu stören vermag, wie sich an den „Neurosen" zeigen läßt.

So richtig also der psychogene Ursprung auch mancher leiblichen Krankheiten ist, so falsch wäre es doch, in der Seele das allein Wirkliche des Menschen sehen zu wollen. Die Verabsolutierung des Geist-Seelischen des Menschen ist ebenso einseitig und vielfach irreführend, wie die seiner Leiblichkeit. Der Mensch ist eben eine unauflösbare Einheit von Seele und Leib, seelische Störung ist stets zugleich leibliche Erkrankung und umgekehrt.

Aber wir haben keine wissenschaftliche Methode, um diese beiden Momente des Menschen ungespalten und als Einheit zu erfassen. Eine volle Aussage über den Menschen muß also das Wissen der Natur- und der Geisteswissenschaften umgreifen.

Diesen 7 Vorträgen zum eigentlichen Thema folgen 3 Vorträge (über den Eid des Hippokrates — Universität Freiburg 18. 11. 41, eine Gedenkrede auf *Ludwig Aschoff* — Gedenkfeier in Freiburg 5. 12. 43 und eine Ansprache als Prorektor an die Studenten am 1. 6. 46), die sich vielleicht zur ersten Lektüre — vor den 7 Vorträgen — für manchen empfehlen. Denn die Art, wie der Verfasser seinen Studenten die Grundgesetze der ärztlichen Ethik darlegt, und wie er Leben und Wesen seines verehrten und geliebten Lehrers *Ludwig Aschoffs* vor uns ausbreitet, läßt eine tiefe Einsicht in sein eigenes geistiges Wesen gewinnen.

Denn die Schönheit der Sprache und das tiefe menschliche Anliegen der 7 Vorträge wird sich nur dem ganz erschließen, der dem Verfasser ein mitfühlendes Verständnis entgegenbringen kann.

Prof. Dr. med. *Werner Hueck*, München.

F. Schennetten: **Kardiologie,** Heft 5. (Aus der Schriftenreihe der Zeitschrift für die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete von Th. Brugsch.) 154 S., 122 Abb., VEB Georg Thieme, Leipzig 1956. Preis: kart. DM 29,—.

Das Heft 5 der Schriftenreihe für die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete enthält einige aktuelle Beiträge zur Kardiologie, wie die Symptomatologie der Aortenerkrankungen, die Herzfernaufnahme in Bauchlage und die röntgenologische Herzfunktionsprüfung, die Beschreibung einer einfachen Methode zur Gefäßoszillographie sowie Untersuchungen über den Venendruck bei pulmonalen Erkrankungen und beim Cor pulmonale. Besonders erwähnenswert sind die zwei Kapitel der Röntgendiagnostik (Schlomka, Reinstein) welche die Erfahrung der Reindellschen Schule bestätigen, daß die Herzaufnahme in Bauchlage eindeutig der im aufrechten Stand überlegen ist. Nicht nur, daß sie die Frühdiagnose von Klappenfehlern verbessert, sie erleichtert auch die Diagnostik des Perikards und perikardial bedingter Herzstörungen. Als besonders wertvoll dürfte sich erweisen, daß durch diese Technik auch die Herzfunktionsprüfung verbessert wird, da eine unzureichende oder fehlende Volumenzunahme des Herzens in Bauchlage unter bestimmten Voraussetzungen dahingehend gedeutet werden kann, daß die Möglichkeiten zu einer adaptiven Dilatation bereits erschöpft sind. Es kann daher auch dieses Heft der Schriftenreihe zum Studium besonders empfohlen werden.

Prof. Dr. med. *M. Hochrein*, Ludwigshafen, Rhein.

G. Glogowski: **Die heutige Behandlung der Skelettuberkulose des Kindes und des Jugendlichen.** Mit einem Geleitwort von Prof. M. Lange. 61 S., 54 Abb. auf 21 Tafeln, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957. Preis: kart. DM 12,—.

Nach dem Vorwort von Lange behandelt dieses „Büchlein die Skelettuberkulose des Kindes- und Jugendalters gestern und heute". Auf 34 Buchseiten wird sehr ausführlich die Literatur der vorantibiotischen Ära zitiert und ebenso ausführlich die tuberkulostatische Therapie. Operativ kommt vor allem die Wirbelsäulenverspanung zur Besprechung. Es wird an der herkömmlichen Lehre festgehalten, daß erst operiert werden kann, wenn der Prozeß zur Ruhe gekommen ist. Nicht erwähnt ist die heute immer zahlreicher werdende Literatur, die eine Verspanung als überflüssig ablehnt. Nur am Rande erwähnt ist die moderne operative Herdtherapie, die im internationalen Schrifttum bereits einen breiten Raum einnimmt und die man heute nicht mehr aus Mangel an eigener Erfahrung übergehen kann. Verf. kommt zu der Schlußfolgerung, daß bei früher Diagnosestellung und konservativer Behandlung (einschließlich der Gelenkinjektion von Tuberkulostatika) die schweren Verlaufsformen der konservativen Ära nicht mehr zur Entwicklung kommen. Diese Auffassung darf nicht unwidersprochen bleiben, denn auch heute noch bedeutet ein bloßes Zuwarten bei der Skelettuberkulose eine prognostische Spekulation, die stets auf Kosten der Patienten geht. Verf. hat bei der Auswertung seiner Behandlungsergebnisse nicht berücksichtigt, daß kleinere, nicht verkäsende gelenknahe Herde und wenig ausgedehnte Gelenkaffektionen gerade beim Kind und Kleinkind eine verhältnismäßig gutartige Affektion darstellen. Die guten Erfolge bei konservativer und bloßer tuberkulostatischer Therapie, die es schon immer gegeben hat, dürfen nicht darüber hinwegtäuschen, daß die schweren Infektionen mit ausgedehnten Herdbildungen auf Grund der neuen Rüstmittel ausschließlich ein aktives Vorgehen verlangen. — Die vom Verlag ausgezeichnet wiedergegebenen Abbildungen zeigen in der Hauptsache schwere Verlaufsformen der vorantibiotischen Ära und einige Verlaufsserien nach intraartikulären Injektionen.

Dr. med. *J. Kastert*, Bad Dürkheim.

M. Reifferscheid: **Chirurgie der Leber. Klinik und Technik.** Mit einem Geleitwort von Prof. Dr. E. Frhr. v. Redwitz. 167 S., 108 z. T. mehrfarb. Abb., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957. Preis: Gzln. DM 36,—.

Die Monographie gründet sich auf normal anatomische Untersuchungen der Leber, das Studium des einschlägigen verstreuten Schrifttums und die Auswertung der Erfahrungen der Bonner Universitätsklinik.

Verf. hat sehr gründliche Präparationen der Leber durchgeführt und die intrahepatische Topographie dadurch geklärt, daß er die Gefäße ausgoß und die den einzelnen Ästen zugehörigen Leberbezirke abgrenzte. Wie die Lunge, so kann auch die Leber in kleinere Einheiten — Lappen und Segmente — eingeteilt werden; freilich sind die Grenzen nicht so scharf. Die (schematischen) Abbildungen Nr. 20—25 geben eine gute Orientierung, die wohl neu ist.

Der klinische Teil zerfällt in verschiedene Abschnitte. Zuerst wird die Symptomatik chirurgisch angreifbarer Leberkrankheiten abgehandelt. Verletzungen, Geschwülste, Abszeß, Echinokokkus u. a. werden besprochen, Leberzirrhose und hepatozellulärer Ikterus nicht. Die Häufigkeit der verschiedenen Symptome und Befunde wird besprochen und in Tabellen übersichtlich dargestellt. Sodann werden

präoperative Untersuchung und Behandlung umrissen. Dabei legt Verf. Röntgenbilder von perkutaner Splenoportographie, retrograder Venographie und hoher Aortographie vor und geht auf Narkosefragen ein. In dem folgenden operativ-technischen Abschnitt beschreibt er die verschiedenen Eingriffe an der Leber und zeichnet auf seinen anatomischen Untersuchungen aufbauend ein „anatomiegerechtes Vorgehen" der Resektion. Die Operationstechnik wird beschrieben und illustriert, wobei der Zugang vom Hilus der Leber als der sicherste geschildert wird. Man vermißt eigene Operationsbefunde am Lebenden. Schnittführungen zur Freilegung der Leber, Blutstillung u. a. werden bei den einzelnen Krankheiten besprochen. Von Anastomosenoperationen wird lediglich die Hepato-Jejunostomie beschrieben, nicht die Hepato-Gastrostomie (*Gohrbandt*, Langenbecks Arch. klin. Chir., Bd. 276, S. 639, Kongreß 1953). Die Besprechung der Nachbehandlung berücksichtigt die modernen Fortschritte der Medizin. Eine zusammenfassende Betrachtung und Prognose operativ behandelter umschriebener Lebererkrankungen aus der Literatur bildet den Schluß.

Für den Chirurgen ist Reifferscheids zusammenfassende Darstellung — die erste dieses Gebietes — ein guter Wegweiser in der Praxis der Leberchirurgie und zugleich eine Anregung zu besonnener Aktivität. — Die Ausstattung des Buches durch den Verlag ist ausgezeichnet.

Prof. Dr. med. *Victor Hoffmann*, Köln.

Kongresse und Vereine

Berliner Medizinische Gesellschaft

Sitzung von 13. November 1957

G. Rath, Medizinhist. Institut, Univ. Bonn: **Vesal, Estienne und die Renaissance der Anatomie.** — In der Medizingeschichte galt bisher unbestreitbar Vesal als der Mann, der zu Beginn des 16. Jahrhunderts die Renaissance der Anatomie einleitete. Anstelle der Autoritätsgläubigkeit des Mittelalters ließ er nur das gelten, was auf eigener Anschauung und selbständigem Denken beruhte. Nach neueren Quellenforschungen hat er jedoch Wegbereiter gehabt, die bisher in seinem Schatten standen. Zu ihnen gehört Berengario da Campi, dem bei seinen über 600 Sektionen eine Reihe von anatomischen Entdeckungen geglückt sind. Er ist jedoch kein entscheidender Gegner von Galen, sondern erkennt, der Tradition der alten Ärzte folgend, seine Autorität an. Wie Berengario hält auch der Franzose Charles Estienne, ein Zeitgenosse Vesals, die Beobachtung und das Erfassen mit den Sinnen für das Wesentliche, er wagt aber bereits offene Auflehnung gegen Galen, weist eine Reihe von ihm tradierter Irrtümer nach und entdeckt unter anderem den Zentralkanal im Rückenmark. Seine Beobachtung der Wirbelsäule entspricht mehr der Wirklichkeit als die von Vesal. — Auf dem Boden dieser Vorläufer gelangt dann das große Werk von Vesal, dessen Fabrica Corporis Humani vom Jahr 1543 2 Jahrhunderte hindurch das Standardwerk der Anatomie war, mit dem er eine neue Epoche in der Medizin einleitete.

A. Schulze, Neurochirurgische Klinik der F.U. Berlin: **Der Massenprolaps der lumbalen Bandscheiben, ein Kapitel dringlicher Chirurgie.** Wenn auch der Massenprolaps der lumbalen Bandscheiben nicht häufig ist, so hängt doch von der rechtzeitigen Diagnosestellung weitgehend das Schicksal des Kranken ab. Die Diagnose kann oft schon aus einer sorgfältigen Anamnese gestellt werden. In ihr finden sich fast ausnahmslos chronisch rezidivierende Kreuzschmerzen, Ischialgien und Lumbagoschübe. Der Beginn der Erkrankung ist meist stürmisch. Auslösende Ursachen waren einmal eine Extension, einmal eine chiropraktische Behandlung und einmal eine Knie-Ellenbogen-Lagerung bei Novocainüberflutung. Hauptsymptome sind heftige Kreuz- und ein- oder doppelseitige Beinschmerzen mit Taubheit an den Beinen und dem Reithosenbereich; hinzu können kommen Blasen- und Mastdarmentleerungsstörungen sowie Lähmungserscheinungen an den unteren Extremitäten. Die Erscheinungen können sich ganz zurückbilden, in diesem Falle hat kein Prolaps sondern nur eine reponible Protrusion vorgelegen. Erfolgt die Rückbildung langsamer, können mehr oder weniger erhebliche neurologische Reststörungen bestehen bleiben. Schließlich kann die Kompressionssymptomatik nicht mehr rückbildungsfähig sein. — Fehldiagnosen, die zum Schaden des Kranken die rechtzeitige Einweisung verhindern, waren Kaudatumor, urologische Erkrankung, Myelitis. Irreparable Druckschädigungen der Kaudawurzeln kamen dann vor, wenn die Gefahren länger bestehender Kaudakompressionen unterschätzt wurden. Sie treten besonders bei sehr raschem Einsetzen der Beschwerden auf und sollten Veranlassung zu schnellstem operativen Eingreifen sein, wenn möglich in den ersten 24 Stunden.

In der neurochirurgischen Klinik des Städt. Krankenhauses Westend wurden in 5½ Jahren (1951—1957) 30 Fälle von Massenprolaps der lumbalen Bandscheiben operiert, d. s. 7,4% der in dieser Zeit durchgeführten Laminektomien. Vor jeder Operation wurde zur Bestimmung der Höhenlokalisation ein Pantopaque-Myelogramm aufgenommen. Die postoperativen Ergebnisse waren durch die späten Operationstermine getrübt. In 37% blieben leichte, in 23% deutliche Beinlähmungen zurück. In fast der Hälfte der Fälle waren es Sensibilitätsstörungen. Entleerungsstörungen von Blase und Mastdarm behielten 20%. Arbeitsfähig wurden 21 Kranke, eine starb nach der Operation an eitriger Pyelonephritis. — Bei jeder Verdachtsdiagnose sollte baldmöglichst die Einweisung in die Klinik erfolgen, um, wenn diese verifiziert wird, schnellstens den operativen Eingriff anzuschließen.

Aussprache: A. Stender, Städt. Krankenhaus Westend, wies mit Bedauern darauf hin, daß in der letzten Zeit von Ärzten die Operation des Bandscheibenprolapses den Kranken gegenüber als unnötig hingestellt wird. Die konservative Behandlung ist jedoch sehr langwierig, in 5% werden die Kranken invalide. Bei länger als 1 Jahr bestehenden Schmerzzuständen sollte zur Operation geraten werden, sie vermag in 90% zur Schmerzfreiheit zu verhelfen.

Dr. med. *I. Szagunn*, Berlin.

Ärztegesellschaft Innsbruck

Sitzung vom 7. November 1957

P. Wilflingseder, Innsbruck: **Behandlung der Dystosis mandibulo-facialis** *(Franceschetti)*. Die Symptome dieser seltenen Mißbildung sind: Vogelgesicht, Hackennase, schräge Lidachse, s-förmige Unterlider und Kolobom im äußeren Teil, fehlende Jochbögen, Hypoplasie der Maxilla und Mandibula, Fehlbiß, Gaumenspalte, Mikrotie und Fehlen des äußeren Gehörganges, Mittelohrschwerhörigkeit, Agenesie der Muskeln des 2. Kiemenbogens, abnormer Haaransatz. Da diese Patienten sonst gesund und geistig normal sein können, ist eine Besserung des Aussehens und der Funktion angezeigt. An der Innsbrucker Chirurgischen Klinik wurden 1953 zwei typische Fälle aufgenommen. Der erste, ein neunjähriger Knabe, hatte einen Intelligenzquotienten von 0.3 und wurde deshalb nicht operiert, der zweite Fall, ein fünfzehnjähriges Mädchen, war normal geistig entwickelt. Die Wangen wurden mit Knorpelschrot und Haut-Fett-Transplantationen aufgebaut, die Unterlider aus frei übertragenen, postaurikulären und Mundschleimhautlappen. Die Höckernase wurde von *Sir Harold Gillies* (London) während seines Besuches in Innsbruck im Mai 1954 reseziert. Der Gaumen wurde durch einen Rundstiellappen geschlossen und die Sprache durch eine Velo-Pharyngoplastik verbessert. Dieses Syndrom erscheint nicht nur vom wissenschaftlichen Standpunkt bemerkenswert, sondern ist auch mit seinen verschiedenen operationstechnischen Problemen von plastisch-chirurgischem Interesse.

K. Schadelbauer, Innsbruck: **Die Pest in Tirol bis zum Ausgang des Mittelalters.** In diesem Vortrage wurde das Auftreten der Pest in Tirol seit der großen Epidemie vom Jahre 1348 bis zum Ausgange des Mittelalters und ihre Auswirkungen auf das Land nach den vorliegenden Geschichtsquellen dargestellt. Für die Beschreibung des Krankheitsbildes wurden die Chroniken des Trienter Domherrn *Johann v. Parma* und des Marienberger Stiftschronisten *Goswin* herangezogen. Als kulturgeschichtliches Kuriosum wurde der Erlaß *König Maximilians* über die Beerdigung der Pestleichen (ohne Kopf) aus dem Jahre 1497, sowie die Zählung der Pestopfer nach den Währungseinheiten Pfund und Schilling (1 Pfund Tote

= 240) angeführt. Weiters wurden die Auswirkungen der Pest auf die Wirtschaft (Teuerung; Steigen der Löhne; Not an Arbeitern) und eine diesbezügliche Urkunde *Ludwig des Brandenburgers* (als Tiroler Landesfürst) besprochen. Schließlich wurde noch kurz die Behandlung der Pest, die Isolierungsmaßnahmen und das Verhalten der Ärzte beim Besuche von Pestkranken erwähnt.

(Selbstberichte)

Gesellschaft der Ärzte in Wien

Sitzung am 18. Oktober 1957

R. Gottlob: **Aortengabelembolie, vierfache Embolektomie; zur Behandlung von Thrombosen an der Nahtstelle der Gefäße.** Vorstellen einer Patientin, bei der nach einem Koronarinfarkt eine Embolie der Aortengabel aufgetreten war. Neben dem Embolus an der Aortengabel mußten noch weitere Gerinnsel aus der rechten Iliaca communis und aus der Iliaca externa sowie aus der linken Femoralarterie entfernt werden. Die mehrfachen Embolien dürften durch Zerschellen eines großen Embolus an der Aortengabel zustandegekommen sein. Schon bei früheren Gefäßoperationen konnte die Erfahrung gemacht werden, daß Thromben an der Nahtstelle der Arterien durch lokale Injektionen von Streptokinase aufgelöst werden können, wenn die Gerinnsel frisch sind. Seither wird schon vor und während der Gefäßoperation wiederholt ein Gemisch von Streptokinase und Heparin intraarteriell, proximal und peripher von der Operationsstelle injiziert, weitere Injektionen erfolgen, wenn Thrombosen an der Nahtstelle auftreten sollten. An zwei Stellen kam es auch bei der vorgestellten Patientin zur Bildung von Gerinnseln an der Nahtstelle der Arterien. Diese ganz frischen Gerinnsel konnten mit dem Streptokinase-Heparingemisch aufgelöst werden. Das Verfahren wird allgemein empfohlen.

Aussprache: R. Oppolzer: Wir haben durch die Angliederung der Herzstation an die Poliklinik oft Gelegenheit, Arterienembolien zu operieren. Ich habe sechsmal die Embolien an der Teilungsstelle operiert und auch hierorts über zwei dauernd geheilte Fälle berichtet. Wichtig für die Technik der Operation: ich operiere extraperitoneal und kann so auch an beide Arteriae iliacae gut herankommen. Vor jeder Palpation der Aorta müssen beide Arteriae iliacae durch Bändchen verschlossen werden, um eine Verschleppung der Embolieteile zu verhindern. Nach der Embolektomie und Naht unter Heparinwirkung ist es meines Erachtens nötig, eine Aortographie mit normalen Kontrastmitteln (Abrodil, Uroselectan 50%) am Operationstisch bei offenem Abdomen vorzunehmen. Dann können wir die Durchgängigkeit größerer Gefäße oder sekundäre Embolien feststellen. Noch eine Möglichkeit: Nach der Embolektomie kann eine neuerliche Embolie aus dem Herzen bei Mitralstenosen auftreten. Der Embolus, der nun durch die Operation mobilisiert wird, verschließt neuerlich die Nahtstelle oder Art. iliacae und muß neuerlich entfernt werden.

Schlußwort: R. Gottlob: Wir haben unsere Patientin median laparotomiert, und der Befund hat gezeigt, daß bei einem extraperitonealen Zugang wohl kaum alle Emboli erreicht worden wären. Vor Beginn der Manipulationen haben wir selbstverständlich die Gefäße mit Bändchen, wie üblich, angeschlungen. Daß neue Embolien an der Nahtstelle sich noch während der Operation festsetzen können, haben wir bei einer früheren Embolektomie an der Aortengabel feststellen müssen, ich habe hier schon darüber berichtet. Aortographien haben wir bewußt keine durchgeführt, gerade nach Gefäßoperationen kann die schädigende Wirkung der Kontrastmittel für die Intima der Gefäße besonders verhängnisvoll sein. Der Wert der lokalen Streptokinasetherapie liegt in der fibrinolytischen Wirkung des Fermentes, während Heparin nur gerinnungshemmend wirkt.

P. Wodniansky: **Die Histaminopexiebestimmung, eine neue Methode zur Feststellung des allergischen Zustandes.** Im Serum nichtallergischer Menschen finden sich Eiweißkörper, die Histamin inaktivieren. (Histaminopektisches Vermögen oder Histaminopexie.) Im Serum von Allergikern sind diese Proteine durch eine kleinmolekulare Substanz blockiert. Die Histaminopexie wird mit der physiologischen Methodik der Histaminauswertung nach entsprechender Dialyse des Serums bestimmt. Es wird in kurzen Worten über dieses Verfahren gesprochen und über die Ergebnisse mit dieser Untersuchungsmethode bei 300 an verschiedenen Hauterkrankungen leidenden Patienten berichtet. Hervorzuheben ist die Tatsache, daß die Histaminopexie bei Patienten mit Erythema exsudativum multiforme blockiert ist, daß also diese Kranken Allergiker sind; bei ausgedehnten Verbrennungen verhält sich das histaminopektische Vermögen variabel, was vielleicht durch die Allgemeinstörungen bei schweren Verbrennungen bedingt ist. Die Bestimmungen der Histaminopexie ist die erste Methode, mit der eine Objektivierung des allergischen Terrains möglich wird. *(Selbstberichte)*

KLEINE MITTEILUNGEN

Stellungnahme der westd. Chirurgen zum Schörcher-Prozeß

Die am 14. 12. 1957 in Heidelberg versammelten Direktoren der westdeutschen Chirurg. Univ.-Kliniken haben Prof. *Schörcher*, München, einstimmig ihre Anteilnahme am Ausgang seines Prozesses bezeugt und ihm nahegelegt, Revision einzulegen.

Der auch in anderen Prozessen zutage getretene Konflikt zwischen ärztlichem und juristischem Denken, besonders in der Überspannung der Aufsichtspflicht z. B. gegenüber schwestern-spezifischen Funktionen langerprobter Operationsschwestern, erfüllt die Chirurgen mit großer Sorge: ein Zwang zu ständiger Kontrolle würde den Operateur von seiner Operation ablenken, seine Entschlußkraft bei risikoreichen, aber notwendigen Maßnahmen hemmen und durch beides neue Gefahren für die Kranken heraufbeschwören. Ist es nicht eine Paradoxie, daß in dem Maße, als die Risiken einer Operation gesenkt, die Risiken für die Operateure gewaltig gestiegen sind? Hierzu kommt, daß es immer schwieriger wird, ausreichend gute Operationsschwestern zu bekommen.

Die Klinikdirektoren haben folgende Maßnahmen beschlossen:

1. Besserstellung der körperlich, seelisch und durch hohe Verantwortung besonders beanspruchten Operationsschwestern.
2. Gründung von „Schulen für Operationsschwestern" mit Abschlußprüfung und Sonderdiplom.
3. Herausgabe eines „Lehrbuchs für Operationsschwestern".
4. Antrag an die Justizministerien, Richtern und Staatsanwälten Gelegenheit zu geben, vor Arztprozessen einen vollen Operationsbetrieb aus eigener Anschauung kennenzulernen.
5. Antrag an das Bundesjustizministerium, die „Große Strafrechtskommission" zur klaren Abgrenzung von „Körperverletzung und langdauernder, planmäßiger und kunstvoller Operation" gesetzliche Bestimmungen ausarbeiten zu lassen, „aus denen sich endlich ergibt, daß der Gesetzgeber den Eingriff des Chirurgen der Sache und Sinnbedeutung nach zu unterscheiden weiß vom Messerstich eines Raufboldes" (Strafrechtler Prof. Dr. jur. Dr. med. h. c. Eberhard Schmidt).

All dies erscheint gerade jetzt notwendig, weil die Chirurgen — ihr nächster Kongreß wird dies zeigen — heute vor extrem verantwortungsvollen, neuen Aufgaben stehen. War ein Operationsbetrieb immer schon durch große Instrumentarien, viele Apparate, unzählige Geräte, Medikamente usw. ausgezeichnet, so halten jetzt auch noch höchst komplizierte und daher auch sehr teure (70 000 DM und mehr!) Maschinen Einzug in die Operationssäle. Solche „Herz-Lungen-Maschinen" müssen Blutzirkulation und Lungenarbeit übernehmen, während im Inneren des zeitweise künstlich zum Stillstand gebrachten Herzens operiert wird. Das bedeutet Verantwortlichkeiten und Risiken, wie es sie bislang noch nie in der Chirurgie gab. Sie müssen aber getragen werden, sollen große Fortschritte der modernen Chirurgie sonst unheilbar Kranken nutzbar gemacht werden.

Heidelberg, den 17. 12. 1957.

Tagesgeschichtliche Notizen

Die Auslandsbeziehungen der deutschen Universitäten haben seit der „Pariser Universitäts-Woche in München" 1955 neuen Auftrieb und neue Formen erhalten. Insbesondere fanden eine Reihe von korporativen Gegenbesuchen statt, mit jeweils einer beachtlichen Zahl von Gastvorlesungen an allen Fakultäten. Dadurch werden nicht nur die zwischenstaatlichen wissenschaftlichen Beziehungen belebt, sondern auch der Gedanke der universitas litterarum bekräftigt. Besonders ausgebaut wurden die Beziehungen zu französischen Universitäten zwischen Heidelberg und Montpellier, Tübingen und Aix-Marseille, Hamburg und

Bordeaux, Freiburg i. Br. und Grenoble. In München fand 1956 eine Schweizer Univ.-Woche und 1957 eine Englische Univ.-Woche statt. Anfang Jan. 1958 empfing die Univ. Frankfurt a. Main (unter dem Rektorat von Prof. Dr. med. R. Geißendörfer) eine größere römische Professoren-Delegation zu Gastvorlesungen.

— Der erste Großansatz (Charge) des in den Behringwerken nach den staatlichen Regeln hergestellten Poliomyelitis-Impfstoffs hat kürzlich die staatliche Prüfung im Paul-Ehrlich-Institut befriedigend durchlaufen. Die Anwendung des Impfstoffes der neuen Produktion darf erst erfolgen, wenn mindestens 3 nach dem gleichen Verfahren hergestellte Ansätze (Chargen) die Prüfung bestanden haben, weil nach den Erfahrungen in den USA — die auch in den deutschen Prüfungsvorschriften ihren Niederschlag gefunden haben — die Prüfung einer Charge noch nicht als ausreichend angesehen wird. Es entspricht auch den Absichten der Behringwerke, erst nach Ansammlung hinreichender Vorräte diese dem Handel zu übergeben. Es soll dadurch vermieden werden, daß bei dem wahrscheinlich großen Bedarf Verknappungen eintreten. Außerdem muß gewährleistet sein, daß die für jeden Fall erforderliche dreimalige Impfung mit dem gleichen Impfstoff durchgeführt werden kann.

— Mehr als 3 Millionen Mitglieder zählt die Schweizerische Kinderlähmungs-Versicherung, die als Gemeinschaftswerk der Schweizerischen Krankenkassen geschaffen wurde. Die Polio-Pflegeversicherung übernimmt hierbei die Kosten zur medizinischen Betreuung im akuten Stadium und zur Behandlung der Folgezustände, die über die ordentlichen Leistungen der Kasse hinausgehen. Die Polio-Invaliditätsversicherung — die zweite Abteilung — gewährt bei Vollinvalidität, wie in der Zeitschrift „Die Ersatzkasse" mitgeteilt wird, je nach dem Alter des Patienten abgestufte Leistungen von 20 000 bis 50 000 Schweizer Franken. Bei Teilinvalidität vermindern sich diese Summen. DMI

— Belgische Ärzte gelangten zu der Feststellung, daß Schwimmbäder keine besondere Gefahr für die Ausbreitung der Poliomyelitis bedeuten. Von 874 Polio-Patienten waren während der Epidemie im Jahre 1955 in Belgien nur 3,7% vierzehn Tage vor Beginn der Krankheit geschwommen. Unter 900 von 2800 täglichen Schwimmern in den belgischen Schwimmklubs kam es nur zu 1 Erkrankungsfall. Diesen Hinweis gab jetzt die Dtsch. Vereinigg. zur Bekämpfung der Kinderlähmung bekannt. DMI

— Am Robert-Koch-Institut in Berlin wurde eine Nationale Salmonella-Zentrale für das Gebiet der Bundesrepublik Deutschland eingerichtet. Leiter dieser Zentrale ist Dr. med. S. Hofmann; sie tritt neben die von Priv.-Doz. Dr. Seeliger geleitete Salmonella-Zentrale am Hygiene-Institut der Universität Bonn. Damit wird dem Laboratorium für Typhus, Paratyphus und Enteritis des Robert-Koch-Institutes, das schon seit langem die Funktion einer solchen Zentrale ausübt, nunmehr auch die entsprechende offizielle Anerkennung zuteil. Trotz der Besserung der allgemeinen Lebensbedingungen ist eine ständige Zunahme der Salmonellainfektionen zu beobachten. Nationale und internationale Zentralstellen haben nun die Aufgabe, zwischen den wissenschaftlichen Instituten, die sich besonders mit der Diagnostik von Salmonellen, Schigellen usw. befassen, einen Erfahrungsaustausch zu vermitteln, den Austausch von Kulturen und die Standardisierung der Methoden aufeinander abzustimmen und so die Arbeit aller durch eine sinnvolle Koordinierung zu intensivieren. Diese Maßnahmen werden von der Weltgesundheitsorganisation gefördert und durch Einrichtung und Finanzierung der Internationalen Zentralen auch direkt unterstützt.

— Der Verband der Heimkehrer, Kriegsgefangenen und Vermißtenangehörigen hat alle Heimkehrer aus Uranlagern der Tschechoslowakei und der Sowjetzone aufgerufen, sich beim Auftreten von gesundheitlichen Störungen an ihn zu wenden. Im ganzen sind 3000 Kriegsgefangene und 300 Zivilgefangene im Uranbergbau tätig gewesen. Da eine Frühdiagnose bei den Uranschäden entscheidend wichtig ist, forderte der Heimkehrerarzt Dr. Karl Girschek von der Bundesregierung die Einrichtung einer zentralen Untersuchungsstelle zur Betreuung aller betroffenen Heimkehrer oder wenigstens die Erteilung eines zentralen Forschungsauftrages an einen interessierten Wissenschaftler. Vorgeschlagen wurde Prof. Knipping, Köln, unter dessen Leitung der ärztlich-wissenschaftliche Beirat des Verbandes der Heimkehrer steht. Diesem Beirat sind etwa 2000 Heimkehrerärzte angeschlossen.

— Eine neue Welle der „Asiatischen Grippe" wurde aus Japan gemeldet. Die Erkrankungen waren besonders in Schulen festzustellen; Ende November wurden 124 000 Erkrankungsfälle, davon 33 tödlich, registriert. — Was bei dieser neuen Welle besonders auffiel, ist die hohe Zahl der Reinfektionen, wodurch erneut der geringe Immunitätswert der überstandenen Grippe und die angenommene Nutzlosigkeit der Schutzimpfung verdeutlicht wird.

— Zwei Stipendien für Wissenschaftler (ohne Rücksicht auf Nationalität und Geschlecht) werden künftig alljährlich vom Institut Pasteur in Tunis vergeben. Diese Stipendien („bourses Charles Nicolle"; gewidmet dem Andenken an den großen Hygieniker und Bakteriologen) sollen einen einjährigen Aufenthalt am Institut ermöglichen und betragen je 1 Million ffr. = etwa 10 000 DM. Begründete Gesuche sind alljährlich vor dem 1. April an das Institut Pasteur in Tunis einzureichen, welches auch nähere Auskünfte erteilt.

— Rundfunksendungen: NDR, UKW, 27. 1. 1958, 20.00: Fortsetzung der Hörfolge von Waldemar Maass „Sind Träume Schäume?". 6. Der Weg zur wissenschaftlichen Traumdeutung. 29. 1. 1958, 20.00: 7. Die wissenschaftliche Traumdeutung. Süddeutscher Rundfunk, Heidelberger Studio, 26. 1. 1958, 10.00: Hermann Hoepke, Heidelberg: Der Kreislauf der Lymphe im menschlichen Körper. Österreichischer Rundfunk, 1. Programm, 28. 1. 1958, 8.45: Medizinischer Monatsbericht. Es spricht Dr. Alexander Hartwich. 2. Programm, 27. 1. 1958, 17.15: Wissen für alle. Dr. Georg Gerster: Besuch bei den englischen Schnupfenforschern von Salisbury (I). 29. 1. 1958, 17.15: Aus der Forschungsarbeit unserer Hochschulen. Doz. Dr. Ferdinand Beran: Gift in der Nahrung. 31. 1. 1958, 17.15: Wissen für alle. Dr. Georg Gerster: Besuch bei den englischen Schnupfenforschern von Salisbury (II).

— Der 4. Internationale Kongreß der Neo-Hippokratischen Medizin wird vom 4.—12. April 1958 unter dem Vorsitz von S. Oeconomos in Athen stattfinden. Folgende Fragen werden zur Besprechung kommen. 1. Wahl der Medizin als Beruf. Diskussion über die Veranlagung zum Fach. 2. Allgemeine Kultur in der Medizin. 3. Der Hausarzt vor der technischen und sozialen Entwicklung. 4. Der Begriff „Zeit" in einer Qualitätsmedizin. 5. Qualität der Medizin, Bedingungen der Lebensweise des Arztes und ärztliche Honorare. 6. Die Unabhängigkeit des Arztes in einer sozialisierten medizinischen Organisation. Referenten sind u. a. Prof. Pazzini (Rom), Dr. Martiny (Lyon), Prof. Delore (Lyon), Prof. Bert (Montpellier), Prof. Ponthus (Beirut), Prof. Conde (Saragossa), Dr. Terrier (Baden), Prof. Laffon (Montpellier).

— Der 2. Internationale Kongreß für Sportmedizin findet vom 29. Mai bis 3. Juni 1958 in Moskau statt. Anfragen an Pr. Kuokolevskii, Skaternyi pereoulok, 4, Moskau 69.

— 12. Tagung der Nordwestdeutschen Orthopädenvereinigung vom 12. bis 14. Juni 1958 in Süchteln, Rheinland, Rhein. Orthop. Landeskinderklinik. Hauptthema: Spastische und hyperkinetische Zustände des Kindesalters.

— Freudenstadt: 28.—30. April 1958, Atemtherapie-Seminar; 1.—3. Mai 1958, Atemmassage-Lehrgang; 22.—24. Sept. 1958, Atemtherapie-Seminar; 25.—27. Sept. 1958, Atemmassage-Lehrgang. Die Kurse sind jeweils gemeinsam für Ärzte, Psychotherapeuten und Krankengymnasten. Auskunft durch Dr. Glaser, Freudenstadt, Lauterbadstr. 24.

— Die Medizinische Gesellschaft für Oberösterreich hat zu Ehrenmitgliedern ernannt: Prof. Dr. Franz Brücke, Wien; Prof. Dr. Ludwig Heilmeyer, Freiburg i. Br.; Prof. Dr. Hubert Kunz, Wien; Prof. Dr. Wilhelm Löffler, Zürich; Prof. Dr. Wilhelm Tönnis, Köln; Prof. Dr. Hans Zacherl, Wien.

— Dr. Rudolf Meder, Assistenzarzt der Chirurgischen Abteilung des Juliusspitals Würzburg, wurde zum Chefarzt des Städtischen Krankenhauses Kitzingen a. M. und Leiter der Chir. Abt. ernannt.

Todesfall: Prof. Dr. med. Odorico v. Susani starb 59jährig am 9. 11. 1957; a. o. Prof. für Chirurgie in Graz, wurde er als beratender Chirurg von großen Heeresteilen der deutschen Wehrmacht im 2. Weltkrieg besonders bekannt.

Bezugsbedingungen: Vierteljährlich DM 7,60, für Studenten und nicht vollbezahlte Ärzte DM 5,40, jeweils zuzügl. Postgebühren. Preis des Einzelheftes DM 1,20. Bezugspreis für Österreich: Vierteljährlich S. 46.— einschl. Postgebühren. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um 1/4 Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis zum 15. des letzten Monats eines Quartals erfolgt. Jede Woche erscheint ein Heft. Jegliche Wiedergabe von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Fotokopie, Mikroverfahren usw. nur mit Genehmigung des Verlages. Verantwortlich für die Schriftleitung: Dr. Hans Spatz und Doz. Dr. Walter Trummert, München 38, Eddastraße 1, Tel. 6 67 67. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstraße 13, Tel. 89 60 96. Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26/28, Tel. 59 39 27. Postscheck München 129, Postscheck Bern III 195 48 und Postscheck Wien 109 305, Konto 408 264 bei der Bayerischen Vereinsbank München. Druck: Carl Gerber, München 5, Angertorstraße 2.

ppe"
onders
Erkran-
neuen
n, wo-
Grippe
erdeut-

(ohne
alljähr-
Stipen-
an den
hrigen
on ffr.
dem
welches

20.00:
Träume
eutung.
. Süd-
: Her-
mensch-
1. 1958,
Hart-
Georg
n von
unserer
ahrung.
uch bei

ippo-
er dem
lgende
zin als
emeine
en und
medizin.
Arztes
n einer
a. Prof.
(Lyon),
on de
lier).

medi-
tt. An-
kau 69.

nopä-
teln,
Spasti-

apie-
gang;
7. Sept.
jeweils
nasten.
24.

Ehren-
of. Dr.
Kunz,
Wilhelm

teilung
tischen
rnannt.

rig am
tender
cht im

burg. —
chen. —
t.

M 1,20.
stellung
tokopie,
, Edda-
F. Leh-
erischen